



世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

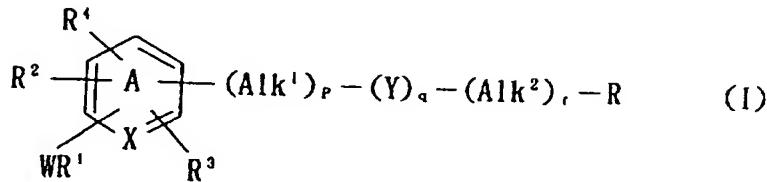
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|---|----|--|
| (51) 国際特許分類6 C07C 235/34, 235/36, 235/46, 235/48, 235/50, 235/52, 235/54, 235/56, 235/66, 237/20, 237/22, 237/23, 237/32, 237/42, 255/60, 317/24, 323/62, C07D 209/14, 209/42, 209/46, 209/48, 213/40, 217/24, 233/60, 233/64, 239/96, 249/18, 263/12, 275/04, 333/20, 401/06, 401/12, 403/06, 409/06, 413/04, A61K 31/11, 31/15, 31/19, 31/215, 31/275, 31/38, 31/40, 31/415, 31/425, 31/44, 31/47, 31/505 | A1 | (11) 国際公開番号 WO97/29079 |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP97/00291 | | (43) 国際公開日 1997年8月14日(14.08.97) |
| (22) 国際出願日 1997年2月6日(06.02.97) | | |
| (30) 優先権データ 特願平8/20083 1996年2月6日(06.02.96) JP 特願平8/94989 1996年4月17日(17.04.96) JP | | (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 歐州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN; TD, TG). |
| (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社(JAPAN TOBACCO INC.)[JP/JP] 〒105 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo, (JP) | | (添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。 |
| (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 稻葉隆之(INABA, Takashi)[JP/JP] 嘉屋徹道(KAYA, Tetsudo)[JP/JP] 岩村浩幸(IWAMURA, Hiroyuki)[JP/JP] 〒569-11 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka, (JP) | | |
| (74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP) | | |
| (54) Title: NOVEL COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF | | |
| (54)発明の名称 新規化合物およびその医薬用途 | | |
| $\text{R}^1 \quad \text{R}^2 \quad \text{X} \quad \text{WR}^1 \quad \text{R}^3$ $(Alk^1)_p - (Y)_q - (Alk^2)_r - R \quad (I)$ | | |
| <p>(57) Abstract Compounds represented by general formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein each symbol is as defined in the specification. These compounds and salts act selectively on cannabinoid receptors, especially peripheral receptors, are reduced in the side effects against the central nervous system, and are excellent in immunomodulatory, anti-inflammatory and antiallergic activities and a nephritis curing effect, thus being useful as agonists and antagonists of cannabinoid receptors (especially peripheral cannabinoid receptors), immunomodulator, remedies for autoimmune diseases, anti-inflammatory, antiallergic, and nephritis remedy.</p> | | |

144
149
248

(57) 要約

式 (I)



[式中、各記号は明細書中に記載のとおりである]

で表される化合物またはその医薬上許容される塩、およびその医薬用途。

本発明の化合物 (I) およびその医薬上許容される塩は、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用し、中枢系の副作用が少なく、かつ優れた免疫調節作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用および腎炎治療効果を有する。よって、カンナビノイドレセプター（特に末梢型カンナビノイドレセプター）作動薬および拮抗薬、免疫調節剤、自己免疫疾患治療剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤および腎炎治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

| PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード | |
|--|-----------------|
| AL アルバニア | EE エストニア |
| AM アルメニア | ES スペイン |
| AT オーストリア | FIR フィンランド |
| AU オーストラリア | FR フランス |
| AZ アゼルバイジャン | GA ガボン |
| BB バルバドス | GB イギリス |
| BE ベルギー | GE グルジア |
| BF ブルキナ・ファン | GH ガーナ |
| BG ブルガリア | GN ギニア |
| BJ ベナン | GR ギリシャ |
| BR ブラジル | HUE ハンガリー |
| BY ベラルーシ | IIE アイルランド |
| CAF カナダ | IST アイスランド |
| CCF 中央アフリカ共和国 | ITI イタリー |
| CG コンゴ | JPE 日本 |
| CH スイス | KEG ケニア |
| CI コート・ジボアール | KKG キルギスタン |
| CM カメルーン | KPP 朝鮮民主主義人民共和国 |
| CN 中国 | KR 大韓民国 |
| CZ チェコ共和国 | KZ カザフスタン |
| DE ドイツ | LTI リヒテンシュタイン |
| DK デンマーク | LK 斯リランカ |
| | |
| | LR リベリア |
| | LS レソト |
| | LT リトアニア |
| | LUV ルクセンブルグ |
| | LV ラトヴィア |
| | MC モナコ |
| | MD モルドバ |
| | MG マダガスカル |
| | MK マケドニア旧ユーゴスラ |
| | WV ヴィエトナム |
| | ML マリ |
| | MN モンゴル |
| | MR モーリタニア |
| | MW マラウイ |
| | MX メキシコ |
| | NE ニジェール |
| | NLO オランダ |
| | NO オルウェー |
| | NZ ニュージーランド |
| | PPL ポーランド |
| | PT ポルトガル |
| | RO ルーマニア |
| | RU ロシア連邦 |
| | SDE スーダン |
| | SGE スウェーデン |
| | SGP シンガポール |
| | SI スロベニア |
| | SKR スロヴァキア共和国 |
| | SSN セネガル |
| | SWZ スワジ蘭 |
| | TGD チャード |
| | TGJ トーゴ |
| | TMJ タジキスタン |
| | TRL トルコメニスタン |
| | TTT トリニダード・トバゴ |
| | UAG ウクライナ |
| | UGS ウガンダ |
| | USA 米国 |
| | UZB ウズベキスタン共和国 |
| | VNZ ヴィエトナム |
| | YU ユーゴスラビア |

明細書

新規化合物およびその医薬用途

技術分野

本発明は、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用する新規化合物およびその医薬用途に関する。より詳しくは、中枢系の副作用が少なく、免疫調節作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用および腎炎治療効果を有する新規化合物およびその医薬用途に関する。

背景技術

従来、大麻成分としてカンナビノイドと呼ばれる一連のC、H、Oからなる化合物群が知られていた。このうちテトラヒドロカンナビノール（THC）が幻覚作用の主体とされており、また大麻草中に含有する主成分としては $\Delta 9$ -THCであることが知られている。この $\Delta 9$ -THCによる薬理作用としては、運動失調、被刺激性の増大、制吐、鎮痛、体温低下、呼吸抑制、カタレプシー惹起作用、血管拡張作用、免疫抑制作用等が観察されている。

これら薬理作用のメカニズムとしては、中枢神経系（Devane等, Mol Pharmacol. 1988, 34, 605-613; Hollister等, Pharmacol. Rev., 1986, 38, 1-20; Reny等, Prog. Drug. Exp. Ther., 1991, 36, 71-114）および末梢細胞系（Nye等, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1985, 234, 784-791; Flynn等, Mol Pharmacol. 1992, 42, 736-742）に大別され、中枢神経系を介した作用の一部は医療への適用が報告されている。

とりわけ、末梢細胞型レセプター、例えばマクロファージ上のレセプターの発見（Munro等, Nature, 1993, 365, 61-65）によって、免疫反応を調節することにより、抗炎症作用、抗アレルギー作用並びに腎炎治療効果を有し、もとより免疫調節作用を併せ持つ、末梢細胞型レセプターのアゴニストの開発が期待されている。

カンナビノイドレセプターのアゴニストについては、ピラゾール誘導体（特開平6-73014号公報、EP 656354、EP 658546）、THC誘導

体（特開平3-209377号公報）、ベンゾオキサジン誘導体（U.S.5112820）、インドール誘導体（U.S.5081122）、脂肪酸誘導体（WO 94/12466）が公知である。

また、アミド誘導体についても種々報告されている。例えば、特開昭61-54号公報には5-リポキシゲナーゼ阻害剤としてベンゾイルアミノ酸アミドが開示されており、特公平6-49686号公報には中間体としてアリルーエチルベンズアミドが開示されており、特開昭52-85137号公報には血糖低下剤として2-ブトキシフェニルーエチルベンズアミドが開示されており、特開昭51-131846号公報には血糖低下剤として2-ブトキシフェニルーエチルベンズアミド安息香酸が開示されているがこれは安息香酸誘導体であり、特開平5-213877号公報には血小板活性化因子阻害剤としてN-アセチル-3,4-ビス(ヘプチルオキシ)-N-(2-ピリジニルメチル)ベンズアミドが開示されており、特公昭46-31852号公報には局所麻酔剤として1-(N)-メチル-2-(4'-ブトキシ-2',6'-ジメチルベンゾイルアミノ)-メチル-ピペリジンが開示されており、特開昭50-137972号公報には抗結核症剤として4-ブトキシ-N-(3-ピリジル)-ベンズアミドが開示されており、U.S.4743610にはトロンボキサン合成阻害剤としてアミノーアルコキシ-ピリジニル-アルキル-ベンズアミドが開示されており、特開平1-85963号公報には血小板活性化因子阻害剤としてアルコキシ-ナフタレニル-ピリジニル-アミドが開示されている。しかし、これら文献には、カンナビノイドレセプターが介在する作用機序に基づく薬理作用については開示されていない。

本発明の目的は、上記問題点がなく、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用する新規化合物、およびその医薬用途を提供することである。

より詳細には、本発明の目的は、カンナビノイドレセプター、特に末梢細胞系に選択的に作用し、中枢神経系への作用（即ち、興奮、幻覚、運動失調、被刺激性の増大、体温低下、呼吸抑制、カタレプシー惹起作用、血圧低下等の副作用）

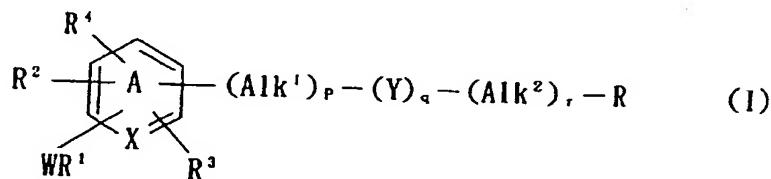
が少なく、かつ免疫調節作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用および腎炎治療効果を併せ持つ新規化合物、およびその医薬用途を提供することである。

発明の開示

上記目的を達成すべく本発明者らが鋭意研究した結果、本発明の新規化合物が、カンナビノイドレセプター、特に末梢細胞系レセプターに選択的な親和性を有し、従ってカンナビノイドレセプターが関与することが知られている医用領域、特に末梢細胞系組織が関与する医用領域（免疫疾患、各種炎症、アレルギー性疾患、腎炎等）において医薬的効果を示すことを見出した。

即ち、本発明は以下のとおりである。

(1) 式 (I)



〔式中、XはCHまたはNを示し、

Wは-O-、-S(O)、-、-CR⁵R⁶-、-NR⁷-、-NR⁷CO-、-CONR⁷-、-COO-または-OCO-（R⁵、R⁶は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを、R⁷は水素原子またはアルキルを、tは0、1、2を示す）を示し、

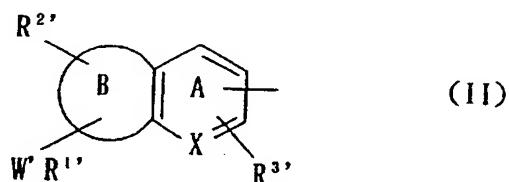
R¹はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示し、当該R¹における各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

R²は水素原子、アルキル、-OR¹⁵（R¹⁵は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールア

ルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す)、 $-NR^8R^9$ (R^8 、 R^9 は同一または異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示すか、または R^8 と R^9 が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよい)、または $-(CH_2)_uS(O)_vR^{12}$ (R^{12} は水素原子、アルキル、アルケニルまたはアルキニルを、 u は0, 1, 2を、 u' は0, 1, 2を示す)を示し、当該 R^2 における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカブト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

R^3 は水素原子、アルコキシ、アルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子またはニトロ基を示し、当該アルキルはアルコキシ、水酸基で置換されていてもよく、

R^4 は水素原子を示すか、または R^4 と R^2 がA環と一緒にになって式(II)



(式中、 W' R^1' 、 R^2' 、 R^3' の置換位置はA環、B環のいずれの位置であってもよく、 W' R^1' 、 R^2' 、 R^3' はそれぞれ前記 WR^1 、 R^2 、 R^3 と同義であり、B環はベンゼン環、ピリジン環またはフラン環を示す)

で表される縮合環を形成してもよく、

AIk^1 は $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-C\equiv C-$ を示し、 Y は $-CONR^{10}-$ 、 $-NR^{11}CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-CH_2-NR^{10}-$ または $-NHCONH-$ (R^{10} 、 R^{11} は同一または異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニルまたはアミノ保護基を示し、当該アルキルはヘテロアリール、アリ

ールスルフィニル、アルコキシカルボニルで置換されていてもよく、当該アルケニルはフェニルチオで置換されていてもよい)を示し、

Alk^2 はアルキレン、アルケニレン、 $-\text{COCH}_2-$ または $-\text{CONH(CH}_2\text{)}_v-$ (v は0, 1, 2を示す)を示し、当該 Alk^2 におけるアルキレン、アルケニレンはそれぞれ、水酸基;カルボキシル;アルコキシカルボニル;水酸基、アルコキシまたはアルキルチオで置換されていてもよいアルキル; $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ (R^{13} 、 R^{14} は同一または異なるてそれぞれ水素原子またはアルキルを示すか、または R^{13} と R^{14} が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよい)で置換されていてもよく、

R はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはベンゼン縮合シクロアルキルを示し、当該アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピリジル、ピペリジノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノで置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ、=Oで置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基、アルコキシで置換されていてもよく、

p 、 q 、 r はそれぞれ独立して0または1を示す。

なお、 $p=1$ かつ $q=1$ のとき、 Alk^1 が $-\text{CH}=\text{CH}-$ を示し、かつ Y が $-\text{CONR}^{10}-$ を示し、かつ R^3 が R^{10} と一緒にになって $-\text{NHC}\text{O}-$ を示し、A環と縮合環を形成してもよく、

$p=0$ かつ $q=1$ のとき、 Y が $-\text{CONR}^{10}-$ または $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}-$ を示し、かつ R^3 が R^{10} と一緒にになって $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHR}^{27}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-S-$ 、 $-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{NHCR}^{28}(\text{CH}_2)_v-$ 、 $-\text{NHCR}^{29}\text{R}^{30}-$ または $-\text{N=CR}^{31}-$ (R^{27} は水素原子または水酸基を、 R^{28} は酸素原子または硫黄原子を、 R^{29} 、 R^{30} は同一または異なるてそれぞれアルキルを、 R^{31} はアルキルまたは水素原子を、 v' は0または1を示す)

を示し、A環と縮合環を形成してもよく、

$r = 0$ かつ $q = 1$ のとき、Yが $-CONR^{10}$ または $-CH_2NR^{10}$ を示し、かつRと R^{10} が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよく、

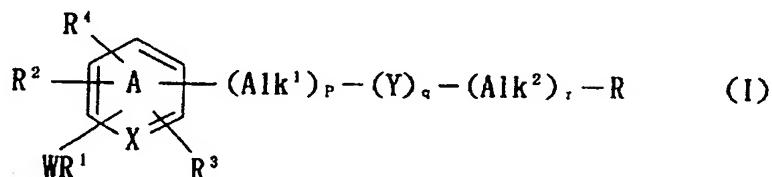
$p = q = r = 0$ の時、Rは式(i)



で表される基を示し、当該基は水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピリジルで置換されていてもよい。】

で表される化合物（以下、化合物(I)ともいう）またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬または拮抗薬。

(2) 式(I)

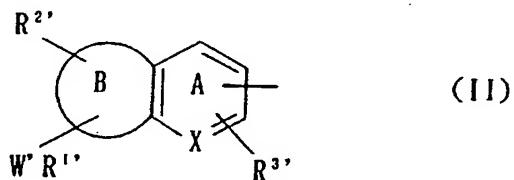


〔式中、XはCHまたはNを示し、

Wは $-O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-$ または $-CONR^7-$ （ R^5 、 R^6 は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを、 R^7 は水素原子またはアルキルを、tは0、1、2を示す）を示し、 R^1 はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示し、当該 R^1 における各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、水酸基で置換されていてもよく、

R^2 は水素原子、アルキル、 $-OR^{15}$ （ R^{15} は水素原子、アルキル、アルケニル、

アルキニル、アリールアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す)、 $-NR^8$
 R^9 (R^8 、 R^9 は同一または異なってそれぞれ水素原子、アルキルまたはアシルを示す)、または $-(CH_2)_uS(O)_vR^{12}$ (R^{12} はアルキルを、 u は0, 1, 2を、 v は0, 1, 2を示す)を示し、当該 R^2 における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、水酸基で置換されていてもよく、 R^3 は水素原子、アルコキシ、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子またはニトロ基を示し、当該アルキルは水酸基で置換されていてもよく、 R^4 は水素原子を示すか、または R^4 と R^2 がA環と一緒にになって式(II)



(式中、 W' R^1' 、 R^2' 、 R^3' の置換位置はA環、B環のいずれの位置であってもよく、 W' R^1' 、 R^2' 、 R^3' はそれぞれ前記 WR^1 、 R^2 、 R^3 と同義であり、B環はベンゼン環またはフラン環を示す)

で表される縮合環を形成してもよく、

Alk^1 は $-CH=CH-$ または $-CH_2-CH_2-$ を示し、

Y は $-CONR^{10}-$ 、 $-NR^{11}CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-CH_2NR^{10}-$ または $-NHCONH-$ (R^{10} 、 R^{11} は同一または異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニルまたはアミノ保護基を示し、当該アルキルはヘテロアリール、アリールスルフィニル、アルコキシカルボニルで置換されていてもよく、当該アルケニルはフェニルチオで置換されていてもよい)を示し、

Alk^2 はアルキレン、アルケニレン、 $-COCH_2-$ または $-CONH(C_6H_5)-$ (v は0, 1, 2を示す)を示し、当該 Alk^2 におけるアルキレン、アルケニレンはそれぞれ、水酸基；カルボキシリル；アルコキシカルボニル；水酸基、アルコキシまたはアルキルチオで置換されていてもよいアルキル； $-CONR^{13}R^{14}$ (R^{13} 、 R^{14} は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを示す)

で置換されていてもよく、

Rはアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはベンゼン縮合シクロアルキルを示し、当該アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、アルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシリオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピペリジノ、カルボキシル、アシリアルアミノ、アミノカルボニル、シアノで置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、=Oで置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基で置換されていてもよく、

p、q、rはそれぞれ独立して0または1を示す。

なお、p=0かつq=1のとき、Yが-CO NR¹⁰-または-CH₂ NR¹⁰-を示し、かつR³がR¹⁰と一緒にになって-CH=CH-、-CH₂ CHR²⁷-、-CH₂-、-S-、-CHOH-、-CO-、-CH₂ CO-、-NHCR²⁸(CH₂)_v-、-NHCR²⁹R³⁰-または-N=CR³¹-（R²⁷は水素原子または水酸基を、R²⁸は酸素原子または硫黄原子を、R²⁹、R³⁰は同一または異なってそれぞれアルキルを、R³¹はアルキルまたは水素原子を、v'は0または1を示す）を示し、A環と縮合環を形成してもよく、

r=0かつq=1のとき、Yが-CO NR¹⁰-または-CH₂ NR¹⁰-を示し、かつRとR¹⁰が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよく、

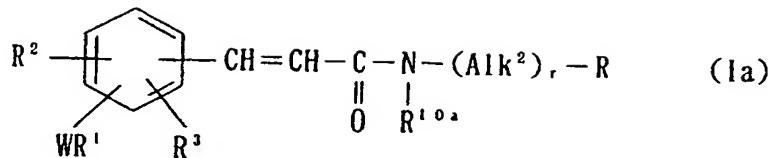
p=q=r=0の時、Rは式(i)



で表される基を示し、当該基はアルキル、ピリジルで置換されていてもよい。】

で表される化合物またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる上記(1)記載のカンナビノイドレセプター作動薬または拮抗薬。

(3) 式(Ia)



[式中、Wは-O-、-S(O)、-、-CR⁵R⁶-、-NR⁷-、-NR⁷CO-、-CONR⁷-、-COO-または-OCO- (R⁵、R⁶は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを、R⁷は水素原子またはアルキルを、tは0、1、2を示す)を示し、

R¹はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示し、当該R¹における各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカブト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

R²は水素原子、アルキル、-OR¹⁵ (R¹⁵は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す)、-NR⁸R⁹ (R⁸、R⁹は同一または異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示すか、またはR⁸とR⁹が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよい)、または-(CH₂)_uS(O)_uR¹² (R¹²は水素原子、アルキル、アルケニルまたはアルキニルを、uは0、1、2を、u'は0、1、2を示す)を示し、当該R²における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカブト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキル

スルホニルで置換されていてもよく、

R^3 は水素原子、アルコキシ、アルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニルまたはハロゲン原子を示し、当該アルキルはアルコキシ、水酸基で置換されていてもよく、

R^{10a} は水素原子、アルキル、アルケニルまたはアミノ保護基を示し、当該アルキルはヘテロアリール、アリールスルフィニルで置換されていてもよく、

Alk^2 はアルキレン、アルケニレン、 $-COCH_2-$ または $-CONH(CH_2)^v-$ (v は 0, 1, 2 を示す) を示し、当該 Alk^2 におけるアルキレン、アルケニレンはそれぞれ、水酸基；カルボキシル；アルコキシカルボニル；水酸基、アルコキシまたはアルキルチオで置換されていてもよいアルキル； $-CONR^{13}$

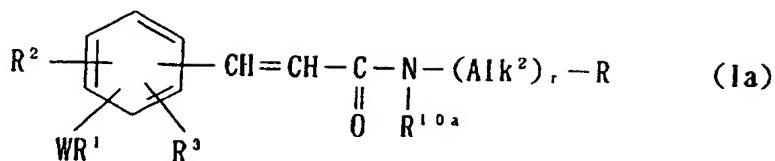
R^{14} (R^{13} 、 R^{14} は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを示すか、または R^{13} と R^{14} が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよい) で置換されていてもよく、

R はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはベンゼン縮合シクロアルキルを示し、当該アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、シアノ、アラルキルオキシ、ピリジルで置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ、=O で置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基、アルコキシで置換されていてもよく、

r は 0 または 1 を示す。

なお、 $r = 0$ のとき、 R と R^{10a} が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよい。]

で表される化合物（以下、化合物(Ia)ともいう）またはその医薬上許容される塩。
(4) 式 (Ia)



[式中、Wは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})$ 、 $-$ 、 $-\text{CR}^5\text{R}^6$ または $-\text{NR}^7$ 、 $-(\text{R}^5$
 、R^6 は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを、 R^7 は水素原
子またはアルキルを、tは0、1、2を示す)を示し、

R^1 はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキルまたはシクロアル
キルアルキルを示し、当該 R^1 における各基はそれぞれ、アルキル、アルキルア
ミノで置換されていてもよく、

R^2 は水素原子、アルキル、 $-\text{OR}^{15}$ (R^{15} は水素原子、アルキル、アルケニル
、アルキニル、アリールアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す)、 $-\text{N}$
 R^8R^9 (R^8 、 R^9 は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを
示す)、または $-(\text{CH}_2)_u\text{S}(\text{O})_u\text{R}^{12}$ (R^{12} はアルキルを、uは0、1
、2を、 u' は0、1、2を示す)を示し、当該 R^2 における水素原子を除く各
基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノで置換されていてもよく、

R^3 は水素原子またはアルコキシを示し、

R^{10a} は水素原子またはアルキルを示し、当該アルキルはヘテロアリールで置換
されていてもよく、

Alk^2 はアルキレンを示し、当該アルキレンはアルコキカルボニル；水酸基で
置換されていてもよいアルキル； $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ (R^{13} 、 R^{14} は同一または異
なってそれぞれ水素原子またはアルキルを示す)で置換されていてもよく、

R はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはベンゼン縮合シクロアル
キルを示し、当該アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、アルキル、水酸基
、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシリルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミ
ノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、シアノで置換されていてもよく、当該
シクロアルキルは水酸基で置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアル

キルは水酸基、アルコキシで置換されていてもよく、
rは0または1を示す。

なお、r=0のとき、RとR¹⁰⁴が隣接する窒素原子と一緒にになってモルホリノ
またはイミダゾリルを形成してもよい。】

で表される上記(3)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(5) R³が水素原子、R²が-OR¹⁵、-NR⁸R⁹または-(CH₂)_nS(O)_mR¹²であり、ベンゼン環上の-CH=CH-CO-NR¹⁰³-(Alk²)-Rの結合位置に対して、R²の置換位置がパラ位、-WR¹の置換位置がメタ位である上記(4)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(6) R¹が炭素数4~6のアルキルである上記(5)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(7) Alk²がエチレンである上記(6)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(8) r=0のとき、RとR¹⁰⁴が隣接する窒素原子と一緒にになってモルホリノを形成する上記(4)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(9) (E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)アクリルアミド、

3-(4-エトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-(E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アクリルアミド、

3-(3,4-ジペンチルオキシフェニル)-(E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アクリルアミド、

(E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(4-メトキシ-3-ブチルオキシフェニル)アクリルアミド、

(E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(4-メトキシ-3-ヘキシリオキシフェニル)アクリルアミド、

(E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(4-メトキシ-3-ヘプチルオキシフェニル)アクリルアミド、

(E) -N- [2 - (3 - (3 - ヒドロキシフェニル) エチル) - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、

(E) -N- [2 - (2 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、

(E) -N- [2 - (4 - ヒドロキシクロヘキシル) エチル] - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、

(E) -N- [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - N - メチル - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、

(E) -N- [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - (3 - イソペニチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) アクリルアミド、

3 - [3 - (2 - エチルブチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] アクリルアミド、

(E) -N- [2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) エチル] - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、

3 - [3 - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 4 - メトキシフェニル] - (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] アクリルアミド、

(E) -N- [2 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - [3 - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 4 - メトキシフェニル] アクリルアミド、

3 - (3 - ヘキシル - 4 - メトキシフェニル) - (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] アクリルアミド、

(E) -N- (4 - アミノ - 3 - ペンチルオキシフェニル) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] アクリルアミド、

(E) -N- (4 - アミノ - 3 - ペンチルオキシフェニル) - N - [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] アクリルアミド、

3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシフェニル) - (E) - N - [2 - (4 - ペンチルオキシフェニル) エチル] アクリルアミド、

(E) -N- [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 3 - (4 - メトキシ

- 3 - ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、
 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシフェニル) - (E) - N - (2 - モルホリノエチル) アクリルアミド、
 (E) - N - [2 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、
 2 - [2 - {3 - (3 - ペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) アクリロイルアミノ} エチル] ピリジン - N - オキシド、
 (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルアミノフェニル) アクリルアミド、
 3 - [3 - (N', N' - ジペンチルアミノ) - 4 - メトキシフェニル] - (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] アクリルアミド、
 (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - (3 - ペンチルアミノ - 4 - ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、
 (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - [3 - (N' - メチル - N' - ペンチルアミノ) - 4 - メトキシフェニル] アクリルアミド、
 (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルチオフェニル) アクリルアミド、
 (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - (4 - ペンチルオキシ - 3 - ペンチルチオフェニル) アクリルアミド、
 (E) - N - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、
 (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - (3 - ペンチルオキシ - 4 - ペンチルチオフェニル) アクリルアミド、
 (E) - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - (3 - ペンチルオキシ - 4 - メチルチオフェニル) アクリルアミド、
 (E) - N - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルチオフェニル) アクリルアミド、

(E) -N- [2-(4-ニトロフェニル)エチル] -3-(4-メトキシ-3-ペンチルチオフェニル)アクリルアミド、

(E) -N- [2-(イミダゾール-4-イル)エチル] -3-(4-メトキシ-3-ペンチルチオフェニル)アクリルアミド、

(E) -N- [2-(4-ニトロフェニル)エチル] -3-(4-メトキシ-3-ペンチルアミノフェニル)アクリルアミド、

(E) -N- [2-(イミダゾール-4-イル)エチル] -3-(4-メトキシ-3-ペンチルアミノフェニル)アクリルアミド、

(E) -N- [2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル] -3-(4-メチルアミノ-3-ペンチルオキシフェニル)アクリルアミド、

(E) -N- [2-(4-アミノフェニル)エチル] -3-(4-メトキシ-3-ペンチルアミノフェニル)アクリルアミド、

(E) -N- [2-(4-ニトロフェニル)エチル] -3-(4-メチルアミノ-3-ペンチルオキシフェニル)アクリルアミド、

3-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-(E)-N-[2-(4-チオフェン-2-イル)エチル]アクリルアミド、

(E) -N- [2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル] -3-[(N'-メチル-N'-ペンチルアミノ)-4-ペンチルオキシフェニル]アクリルアミド、

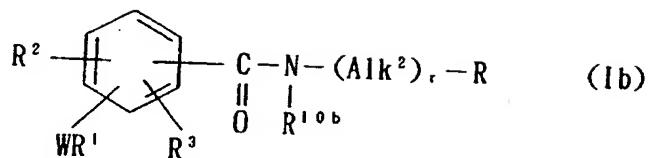
(E) -N- [2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル] -3-(4-ペンチルアミノ-3-ペンチルオキシフェニル)アクリルアミド、

(E) -N- [2-(4-シアノフェニル)エチル] -3-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)アクリルアミド、および

(E) -N- [2-(4-カルバモイルフェニル)エチル] -3-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)アクリルアミド

から選ばれる上記(7)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(10) 式(Ib)



[式中、Wは-O-、-S(O)、-、-CR⁵R⁶-、-NR⁷-、-NR⁷CO-、-CONR⁷-、-COO-または-OCO-(R⁵、R⁶は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを、R⁷は水素原子またはアルキルを、tは0、1、2を示す)を示し、

R¹はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示し、当該R¹における各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカブト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

R²は水素原子、アルキル、-OR¹⁵(R¹⁵は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す)、-NR⁸R⁹(R⁸、R⁹は同一または異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示すか、またはR⁸とR⁹が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよい)、または-(CH₂)_uS(O)_uR¹²(R¹²は水素原子、アルキル、アルケニルまたはアルキニルを、uは0、1、2を、u'は0、1、2を示す)を示し、当該R²における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカブト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

R^3 は水素原子、アルコキシ、アルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ニトロ基またはハロゲン原子を示し、当該アルキルはアルコキシ、水酸基で置換されていてもよく、

R^{10b} は水素原子、アルキル、アルケニルまたはアミノ保護基を示し、当該アルキルはヘテロアリール、アリールスルフィニル、アルコキシカルボニルで置換されていてもよく、当該アルケニルはフェニルチオで置換されていてもよく、

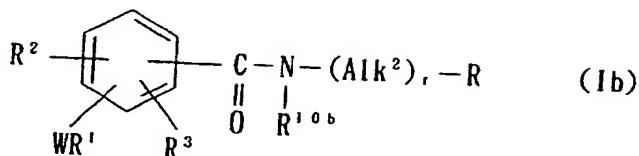
Alk^2 はアルキレン、アルケニレン、 $-COCH_2-$ または $-CONH(CH_2)_v-$ (v は 0, 1, 2 を示す) を示し、当該 Alk^2 におけるアルキレン、アルケニレンはそれぞれ、水酸基；カルボキシル；アルコキシカルボニル；水酸基、アルコキシまたはアルキルチオで置換されていてもよいアルキル； $-CONR^{13}$ R^{14} (R^{13} 、 R^{14} は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを示すか、または R^{13} と R^{14} が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよい) で置換されていてもよく、

R はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはベンゼン縮合シクロアルキルを示し、当該アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピリジルで置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ、=O で置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基、アルコキシで置換されていてもよく、

r は 0 または 1 を示す。

なお、 $r = 0$ のとき、 R と R^{10b} が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよい。)

で表される化合物（以下、化合物(Ib)ともいう）またはその医薬上許容される塩。
(11) 式 (Ib)



[式中、Wは $-O-$ 、 $-S(O)$ 、 $-$ 、 $-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-$ (R^5 、 R^6 は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを、 R^7 は水素原子またはアルキルを、tは0、1、2を示す)を示し、 R^1 はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示し、当該 R^1 における各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、水酸基で置換されていてもよく、

R^2 は水素原子、アルキル、 $-OR^{15}$ (R^{15} は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す)、 $-NR^8R^9$ (R^8 、 R^9 は同一または異なってそれぞれ水素原子、アルキルまたはアシルを示す)、または $- (CH_2)_u S(O)_u R^{12}$ (R^{12} はアルキルを、uは0、1、2を、u'は0、1、2を示す)を示し、当該 R^2 における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、水酸基で置換されていてもよく、

R^3 は水素原子、アルコキシ、アルキル、ニトロ基またはハロゲン原子を示し、当該アルキルは水酸基で置換されていてもよく、

R^{10b} は水素原子、アルキルまたはアルケニルを示し、当該アルキルはヘテロアリール、アリールスルフィニルまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよく、当該アルケニルはフェニルチオで置換されていてもよく、

Alk^2 はアルキレンまたはアルケニレンを示し、当該アルキレン、アルケニレンはそれぞれ、水酸基；カルボキシル；アルコキシカルボニル；水酸基、アルコキシまたはアルキルチオで置換されていてもよいアルキル； $-CONR^{13}R^{14}$ (R^{13} 、 R^{14} は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを示す)で置換されていてもよく、

Rはアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはベンゼン縮合シクロアルキルを示し、当該アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、アルキル、水酸基、アルケニルオキシ、アシリルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシで置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基で置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基で置換されていてもよく、

rは0または1を示す。

なお、r=0のとき、RとR^{10b}が隣接する窒素原子と一緒にになってモルホリノ、イミダゾリルを形成してもよい。】

で表される上記(10)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(12) R¹が水素原子、R²が-OR¹⁵、-NR⁸R⁹または-(CH₂)_nS(O)、R¹²であり、ベンゼン環上の-CO-NR^{10b}-(Alk²)、-Rの結合位置に対して、R²の置換位置がパラ位、-WR¹の置換位置がメタ位である上記(11)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(13) R¹が炭素数4~6のアルキルである上記(12)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(14) Alk²がエチレンである上記(13)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(15) N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、

4-エトキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ペンチルオキシベンズアミド、

3,4-ジペンチルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

4-ジメチルアミノ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ペンチルオキシベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ペンチルアミノ-4-

メトキシベンズアミド、

3-ブチルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシベンズアミド、

3-ヘキシルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシベンズアミド、

3-ヘプチルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシベンズアミド、

N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、

N-[2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシクロヘキシル)エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メチル-4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、

3-イソペンチルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシベンズアミド、

3-(2-エチルブチルオキシ)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]-4-ヒドロキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-ヒドロキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-ヒドロキシ-N-メチル-3-ペンチルオキシベンズアミド、

3-(1,1-ジメチルヘプタン)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシベンズアミド、

N-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]-3-(1,1-ジメチルヘプタン)-4-メトキシベンズアミド、

3-(1,1-ジメチルヘプタン)-N-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]-4-メトキシベンズアミド、

3-(1,1-ジメチルヘプタン)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンズアミド、

N-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]-3-(1,1-ジメチルヘプタン)-4-ヒドロキシベンズアミド、

3-ヘキシリ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシベンズアミド、

N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-3,4-ジペンチルオキシベンズアミド、

3,4-ジヘキシリオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

4-メトキシ-N-[2-(4-ペンチルオキシフェニル)エチル]-3-ペンチルオキシベンズアミド、

4-メトキシ-N-(2-モルホリノエチル)-3-ペンチルオキシベンズアミド、

4-メトキシ-N-[2-(4-プロパン-2-イルオキシフェニル)エチル]-3-ペンチルオキシベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシ-N-[2-(フェニルスルフィニル)エチル]-3-ペンチルオキシベンズアミド、

N-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、

N-[2-(4-アセトキシフェニル)エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルオキシ-N-(E)-フェニルチオビニルベンズアミド、

N-[2-(4-アセトキシフェニル)エチル]-N-エチル-4-メトキシ

– 3 – ペンチルオキシベンズアミド、
4 – [2 – {N – (4 – メトキシ – 3 – ペンチルオキシベンゾイル) アミノ} エチル] ピリジン – N – オキシド、
3 – [2 – {N – (4 – メトキシ – 3 – ペンチルオキシベンゾイル) アミノ} エチル] ピリジン – N – オキシド、
3 – ジペンチルアミノ – N – [2 – (4 – ヒドロキシフェニル) エチル] – 4 – メトキシベンズアミド、
N – [2 – (4 – ヒドロキシフェニル) エチル] – 3 – イソヘキシル – 4 – メトキシベンズアミド、
N – [2 – (4 – ヒドロキシフェニル) エチル] – 4 – メトキシ – 3 – (N’ – メチル – N’ – ペンチルアミノ) ベンズアミド、
N – [2 – (4 – ヒドロキシフェニル) エチル] – 3 – ペンチルアミノ – 4 – ペンチルオキシベンズアミド、
N – [2 – (4 – ヒドロキシフェニル) エチル] – 4 – ペンチルアミノ – 3 – ペンチルオキシベンズアミド、
3, 4 – ジペンチルオキシ – N – [2 – (4 – スルファモイルフェニル) エチル] ベンズアミド、
3, 4 – ジペンチルオキシ – N – [2 – (イミダゾール – 4 – イル) エチル] ベンズアミド、
3, 4 – ジペンチルオキシ – N – [2 – (4 – ニトロフェニル) エチル] ベンズアミド、
3, 4 – ジペンチルオキシ – N – [2 – (4 – フルオロフェニル) エチル] ベンズアミド、
N – [2 – (4 – ヒドロキシフェニル) エチル] – 3 – ペンチルオキシ – 4 – プロペン – 2 – イルベンズアミド、
N – [2 – (4 – ヒドロキシフェニル) エチル] – 4 – プロピルオキシ – 3 – ペンチルオキシベンズアミド、

3, 4-ジブチルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

3, 4-ジヘプチルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メチルアミノ-3-ペンチルオキシベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3, 4-ジペンチルアミノベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(N'-メチル-N'-ペンチルアミノ)-4-ペンチルオキシベンズアミド、

4-アミノ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ペンチルオキシベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、

3, 4-ジペンチルオキシ-N-[2-(2-チエニル)エチル]ベンズアミド、

3, 4-ジペンチルオキシ-N-[2-(5-ヒドロキシインドール-3-イル)エチル]ベンズアミド、

3, 4-ジペンチルオキシ-N-[2-(4-メチルアミノフェニル)エチル]ベンズアミド、

N-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル]-3, 4-ジペンチルオキシベンズアミド、

4-ブチリルアミノ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ペンチルオキシベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-ホルミルアミノ-3-

ペンチルチオベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メチルチオ-3-ペンチルオキシベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ペンチルオキシ-4-ペンチルチオベンズアミド、

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(4-ヒドロキシブチルオキシ)-4-メトキシベンズアミド、

N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、

4-メトキシ-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-3-ペンチルチオベンズアミド、

N-[2-(イミダゾール-4-イル)エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、

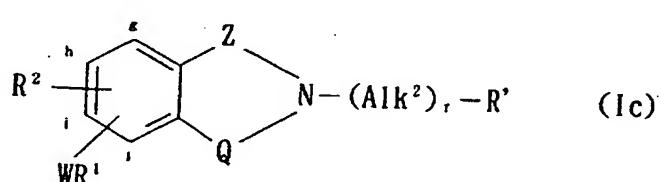
N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、

N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-4-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、および

N-[2-(イミダゾール-4-イル)エチル]-4-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオベンズアミド

から選ばれる上記(14)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(16)式(Ic)



(式中、Wは-O-、-S(O)₂-、-CR⁵R⁶-、-NR⁷-、-NR⁷CO-、-CONR⁷-、-COO-またはOCO- (R⁵、R⁶は同一また

は異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを、R⁷は水素原子またはアルキルを、tは0, 1, 2を示す)を示し、

R¹はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示し、当該R¹における各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

R²は水素原子、アルキル、-OR¹⁵(R¹⁵は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す)、-NR⁸R⁹(R⁸、R⁹は同一または異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示すか、またはR⁸とR⁹が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよい)、または-(CH₂)_uS(O)_uR¹²(R¹²は水素原子、アルキル、アルケニルまたはアルキニルを、uは0, 1, 2を、u'は0, 1, 2を示す)を示し、当該R²における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

Zは-CH₂-または-CO-を示し、

Qは-CH=CH-、-CH₂CHR²⁷-、-CH₂-、-S-、-CHOH-、-CO-、-CH₂CO-、-NHCR²⁸(CH₂)_v-、-NHCR²⁹R³⁰-または-N=CR³¹- (R²⁷は水素原子または水酸基を、R²⁸は酸素原子または硫黄原子を、R²⁹、R³⁰は同一または異なってそれぞれアルキルを、R³¹はアルキルまたは水素原子を、v'は0または1を示す)を示し、

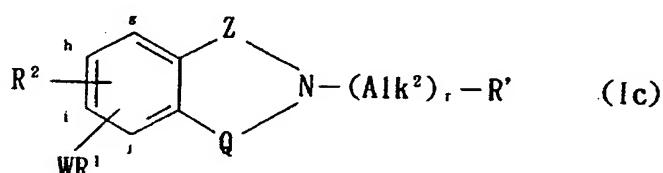
Alk^2 はアルキレン、アルケニレン、 $-\text{COCH}_2-$ または $-\text{CONH(CH}_2\text{)}$ 、 $-(v=0, 1, 2)$ を示し、当該 Alk^2 におけるアルキレン、アルケニレンはそれぞれ、水酸基；カルボキシル；アルコキシカルボニル；水酸基、アルコキシまたはアルキルチオで置換されていてもよいアルキル； $-\text{CONR}^{13}$ R^{14} (R^{13} 、 R^{14} は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを示すか、または R^{13} と R^{14} が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよい) で置換されていてもよく、

R' はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはベンゼン縮合シクロアルキルを示し、当該アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、アシルアミノ、ピペリジノ、ピリジルで置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ、=O で置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基、アルコキシで置換されていてもよく、

r は 0 または 1 を示す。]

で表される化合物（以下、化合物(Ic)ともいう）またはその医薬上許容される塩。

(17) 式 (Ic)



[式中、W は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S(O)}-$ 、 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 、 $-\text{NR}^7-$ または $-\text{NCR}^7\text{CO}-$ (R^5 、 R^6 は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを、 R^7 は水素原子またはアルキルを、 t は 0、1、2 を示す) を示し、 R^1 はアルキルを示し、

R^2 は水素原子、アルキル、 $-\text{OR}^{15}$ (R^{15} は水素原子またはアルキルを示す)、

Zは $-CH_2-$ または $-CO-$ を示し、

Qは $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CHR^{27}-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-CHOH-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-NHCR^{28}(CH_2)_v-$ 、 $-NHCR^{29}R^{30}-$ または $-N=CR^{31}-$ (R^{27} は水素原子または水酸基を、 R^{28} は酸素原子または硫黄原子を、 R^{29} 、 R^{30} は同一または異なってそれぞれアルキルを、 R^{31} はアルキルまたは水素原子を、 v' は0または1を示す)を示し、

AIk^2 はアルキレン、 $-COCH_2-$ または $-CONH(CH_2)_v-$ (v は0, 1, 2を示す)を示し、

R' はアリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルを示し、当該アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、アルキル、水酸基、アシルオキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、アシルアミノ、ピペリジノで置換されていてもよく、当該シクロアルキルは=Oで置換されていてもよく、

r は0または1を示す。)

で表される上記(16)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(18) Zが $-CO-$ であり、Qが $-CH_2-$ である上記(17)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(19) R^2 が $-OR^{15}$ 、Wが $-O-$ 、 $-NR^7-$ または $-NR^7CO-$ であり、 R^2 の置換位置がベンゼン環上の*i*位、 $-WR^1$ の置換位置がベンゼン環上の*j*位である上記(18)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(20) R^1 が炭素数4~6のアルキルである上記(19)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(21) 2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-5-メトキシ-4-ペンチルオキシー-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、

2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-5-メトキシ-4-ペニチルオキシー-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、

5-メトキシ-2-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-4-ペンチルオキシー-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、

2 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチル] - 5 - メトキシ - 4 - ペンチルオキシ - 2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン、
 4, 5 - ジペンチルオキシ - 2 - [2 - (イミダゾール - 4 - イル) エチル] - 2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン、
 2 - [2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エチル] - 4, 5 - ジペンチルオキシ - 2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン、
 4, 5 - ジペンチルオキシ - 2 - [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] - 2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン、
 2 - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 4, 5 - ジペンチルオキシ - 2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン、
 4, 5 - ジペンチルオキシ - 2 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン、
 4, 5 - ジペンチルオキシ - 2 - [2 - (4 - メチルアミノフェニル) エチル] - 2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン、
 2 - [2 - (4 - ジメチルアミノフェニル) エチル] - 4, 5 - ジペンチルオキシ - 2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン、
 2 - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 5 - メトキシ - 4 - ペンチルオキシ - 2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン、
 2 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 5 - メトキシ - 4 - ペンチルアミノ - 2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン、
 5 - メトキシ - 4 - ペンチルオキシ - 2 - [2 - (4 - ピリジン) エチル] - 2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン、
 2 - [2 - (4 - ジメチルアミノフェニル) エチル] - 5 - メトキシ - 4 - ペンチルオキシ - 2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン、および
 5 - メトキシ - 2 - [2 - (4 - メチルアミノフェニル) エチル] - 4 - ペンチルオキシ - 2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン
 から選ばれる上記 (20) 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(22) Zが-CO-であり、Qが-CH=CH-である上記(17)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(23) R²が-OR¹⁵、Wが-O-、-NR⁷-または-NR⁷CO-であり、R²の置換位置がベンゼン環上のi位、-WR¹の置換位置がベンゼン環上のj位である上記(22)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(24) R¹が炭素数4~6のアルキルである上記(23)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(25) 2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-[2-(4-ピリジル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン、

4-[2-(6-メトキシ-1-オキソ-5-ペンチルオキシ-1H-イソキノリン-2-イル)エチル]フェニルアセテート、

6-メトキシ-2-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-[2-(4-メチルフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン、

6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2-(2-フェニルエチル)-2H-イソキノリン-1-オン、

2-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン、

5, 6-ジペンチルオキシ-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、

2-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、

2-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-[2-(4-メチルアミノフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン、

6-メトキシ-2-[2-(4-ビペリジノフェニル)エチル]-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン、および

6-メトキシ-2-[2-(4-ピリジル)エチル]-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩

から選ばれる上記(24)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(26) Zが-CO-であり、Qが-CH₂CHR²⁷-であり、R²⁷が水素原子である上記(17)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(27) R²が-OR¹⁵、Wが-O-、-NR⁷-または-NR⁷CO-であり、R²の置換位置がベンゼン環上のi位、-WR¹の置換位置がベンゼン環上のj位である上記(26)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(28) R¹が炭素数4~6のアルキルである上記(27)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(29) 6-メトキシ-2-[2-(4-オキソシクロヘキシル)エチル]-5-ペンチルオキシ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

4-[2-(6-メトキシ-1-オキソ-5-ペンチルオキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)エチル]フェニルアセテート、

2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(2-フェニルエチル)-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペ

ンチルオキシー-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、
 6-ヒドロキシー-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-5-ペンチルオキシー-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、
 2-[2-(4-メチルフェニル)エチル]-6-メトキシー-5-ペンチルオキシー-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、
 2-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-6-メトキシー-5-ペンチルオキシー-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、
 6-メトキシー-5-ペンチルオキシー-2-[2-(4-ピリジル)エチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、
 6-メトキシー-1-オキソ-5-ペンチルオキシー-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 N-(4-アミノフェニル)アミド、
 6-メトキシー-1-オキソ-5-ペンチルオキシー-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 N-[(4-アミノフェニル)メチル]アミド、および
 6-メトキシー-1-オキソ-5-ペンチルオキシー-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 N-(4-ニトロフェニル)アミド
 から選ばれる上記(28)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(30) Zが-CO-であり、Qが-NHCR²⁸(CH₂)_v-であり、R²⁸が酸素原子であり、v'が0である上記(17)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(31) R²が-OR¹⁵、Wが-O-、-NR⁷-または-NR⁷CO-であり、R²の置換位置がベンゼン環上のi位、-WR¹の置換位置がベンゼン環上のj位である上記(30)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(32) R¹が炭素数4~6のアルキルである上記(31)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(33) 7-メトキシー-3-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-8-ペンチルオキシー(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、

7-メトキシ-3-[2-(4-ピリジル)エチル]-8-ペンチルオキシー(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、

3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-7-メトキシ-8-ペンチルオキシー(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、

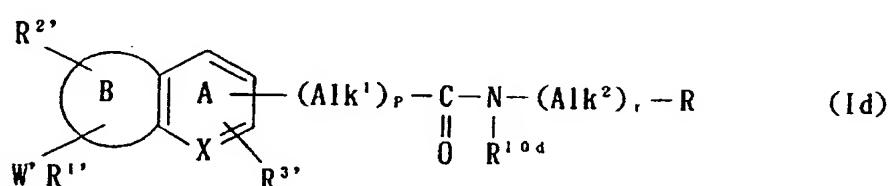
3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-7-メトキシ-8-ペンチルオキシー(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、

3-[2-(4-メチルアミノフェニル)エチル]-7-メトキシ-8-ペンチルオキシー(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、および

3-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル]-7-メトキシ-8-ペンチルオキシー(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、

から選ばれる上記(32)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(34)式(Id)



(式中、XはCHまたはNを示し、

W'は-O-、-S(O)、-、-CR⁵R⁶-、-NR⁷-、-NR⁷CO-、-CONR⁷-、-COO-または-OCO-(R⁵、R⁶は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを、R⁷は水素原子またはアルキルを、tは0, 1, 2を示す)を示し、

R¹はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示し、当該R¹における各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカブト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

$R^{2\circ}$ は水素原子、アルキル、 $-OR^{15}$ (R^{15} は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す)、 $-NR^8R^9$ (R^8 、 R^9 は同一または異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示すか、または R^8 と R^9 が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよい)、または $- (CH_2)_u S(O)_v R^{12}$ (R^{12} は水素原子、アルキル、アルケニルまたはアルキニルを、 u は 0, 1, 2 を、 v は 0, 1, 2 を示す) を示し、当該 $R^{2\circ}$ における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカブト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

$R^{3\circ}$ は水素原子、アルコキシ、アルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニルまたはハロゲン原子を示し、当該アルキルはアルコキシ、水酸基で置換されていてもよく、

$W' R^{1\circ} R^{2\circ} R^{3\circ}$ の置換位置は A 環、B 環のいずれの位置であってもよく、B 環はベンゼン環、ピリジン環またはフラン環を示し、

Alk^1 は $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-C\equiv C-$ を示し、

R^{104} は水素原子、アルキル、アルケニルまたはアミノ保護基を示し、当該アルキルはヘテロアリール、アリールスルフィニルで置換されていてもよく、当該アルケニルはフェニルチオで置換されていてもよく、

Alk^2 はアルキレン、アルケニレン、 $-COCH_2-$ または $-CONH(CH_2)_v-$ (v は 0, 1, 2 を示す) を示し、当該 Alk^2 におけるアルキレン、アルケニレンはそれぞれ、水酸基；カルボキシル；アルコキシカルボニル；水酸基、アルコキシまたはアルキルチオで置換されていてもよいアルキル； $-CONR^{13}R^{14}$ (R^{13} 、 R^{14} は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを示す

か、または R^{13} と R^{14} が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよい)で置換されていてもよく、

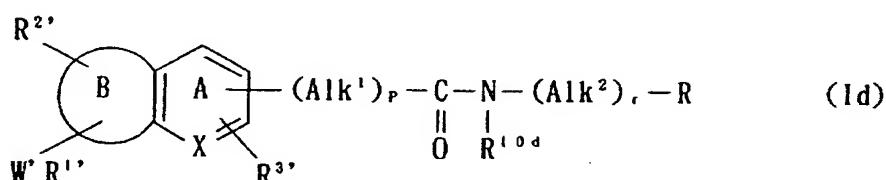
R はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはベンゼン縮合シクロアルキルを示し、当該アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ビリジルで置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ、=Oで置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基、アルコキシで置換されていてもよく、

p 、 r はそれぞれ独立して0または1を示す。

なお、 $r = 0$ のとき、 R と R^{104} が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよい。]

で表される化合物(以下、化合物(Id)ともいう)またはその医薬上許容される塩。

(35) 式(Id)



[式中、XはCHまたはNを示し、

W' は $-O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7-$ または $-NR^7C(O)-$ (R^5 、 R^6 は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを、 R^7 は水素原子またはアルキルを、 t は0、1、2を示す)を示し、

R^{13} はアルキルを示し、

R^{22} は水素原子、アルキルまたは $-OR^{15}$ (R^{15} は水素原子、アルキルを示す)を示し、

R^{31} は水素原子またはハロゲン原子を示し、

W' 、 R^{13} 、 R^{22} の置換位置はA環、B環のいずれの位置であってもよく、

B環はベンゼン環またはフラン環を示し、

Alk¹ は—CH=CH—または—CH₂—CH₂—を示し、

R^{10d} は水素原子を示し、

Alk² はアルキレンを示し、

Rはアリールまたはヘテロアリールを示し、当該アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、水酸基、ニトロ、アミノで置換されていてもよく、

p、rはそれぞれ独立して0または1を示す。]

で表される上記(34)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(36) XがNである上記(35)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(37) R^{3'}が水素原子、R^{2'}が—OR¹⁵であり、Wが—O—である上記(36)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(38) R^{1'}が炭素数4～6のアルキルである上記(37)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(39) 7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルボン酸 N-[2-(4-ピリジル)エチル]アミド、

7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルボン酸 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミド、

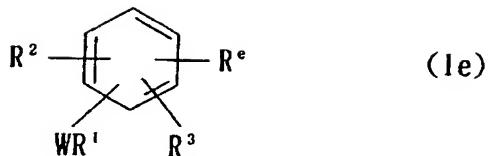
7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルボン酸 N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]アミド、

7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルボン酸 N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミド、および

7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルボン酸 N-[2-(イミダゾール-4-イル)エチル]アミド

から選ばれる上記(38)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(40) 式(Ie)



〔式中、Wは $-O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-CR^5R^6-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-NR-$ 、 $CO-$ 、 $-CONR^7-$ 、 $-COO-$ または $-OCO-$ (R^5 、 R^6 は同一または異なってそれぞれ水素原子またはアルキルを、 R^7 は水素原子またはアルキルを、tは0、1、2を示す)を示し、

R^1 はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示し、当該 R^1 における各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカブト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

R^2 は水素原子、アルキル、 $-OR^{15}$ (R^{15} は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す)、 $-NR^8R^9$ (R^8 、 R^9 は同一または異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示すか、または R^8 と R^9 が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成してもよい)、または $- (CH_2)_u S(O)_u R^{12}$ (R^{12} は水素原子、アルキル、アルケニルまたはアルキニルを、uは0、1、2を、u'は0、1、2を示す)を示し、当該 R^2 における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカブト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

R^3 は水素原子、アルコキシ、アルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニルまたはハロゲン原子を示し、当該アルキルはアルコキシ、水酸基で置換されていてもよく、

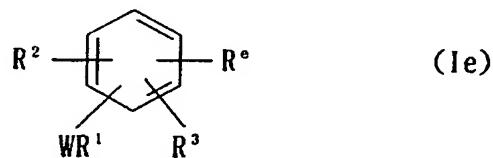
R° は式 (i)



で表される基を示し、当該基は水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシリオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピリジルで置換されていてもよい。]

で表される化合物（以下、化合物(Ie)ともいう）またはその医薬上許容される塩。

(41) 式 (Ie)



[式中、Wは $-O-$ または $-S(O)_t-$ を、tは0, 1, 2を示す)を示し、 R^1 はアルキルを示し、

R^2 は水素原子、アルキル、 $-OR^{15}$ (R^{15} は水素原子またはアルキルを示す)、または $- (CH_2)_u S(O)_u R^{12}$ (R^{12} はアルキルを、uは0, 1, 2を、 u' は0, 1, 2を示す)を示し、

R^3 は水素原子、アルコキシ、アルキル、アルコキシカルボニルまたはハロゲン原子を示し、当該アルキルは水酸基で置換されていてもよく、

R° は式 (i)



で表される基を示し、当該基はアルキル、ピリジルで置換されていてもよい。] で表される上記(40)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(42) R^2 が $-OR^{15}$ または $-(CH_2)_nS(O)_mR^{12}$ であり、ベンゼン環上の $-R^{\circ}$ の結合位置に対して、 R^2 の置換位置がパラ位、 $-WR^1$ の置換位置がメタ位である上記(41)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(43) R^{17} が炭素数4~6のアルキルである上記(42)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(44) 2-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール、

2-(4-メトキシ-3-ペンチルチオフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール、

2-(3,4-ジペンチルオキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール、

2-(4-メチルチオ-3-ペンチルオキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール、

2-(3-ペンチルオキシ-4-ペンチルチオフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール、

2-(4-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール、および

2-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロオキサゾール

から選ばれる上記(43)記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

(45) 上記(3)~(44)のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる医薬組成物。

(46) カンナビノイドレセプターが末梢型カンナビノイドレセプターである上記(1)または(2)記載のカンナビノイドレセプター作動薬または拮抗薬。

(47) 免疫調節剤である上記(1)、(2)、(46)のいずれかに記載のカンナビノイドレセプター作動薬または拮抗薬。

(48) 自己免疫疾患治療剤である上記(1)、(2)、(46)のいずれかに記載のカンナビノイドレセプター作動薬または拮抗薬。

(49) 抗炎症剤である上記(1)、(2)、(46)のいずれかに記載のカンナビノイドレセプター作動薬または拮抗薬。

(50) 抗アレルギー剤である上記(1)、(2)、(46)のいずれかに記載のカンナビノイドレセプター作動薬または拮抗薬。

(51) 腎炎治療剤である上記(1)、(2)、(46)のいずれかに記載のカンナビノイドレセプター作動薬または拮抗薬。

本明細書中で使用されている各基について以下に説明する。

アルキルとしては、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*t*-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、ヘプチル等が挙げられる。 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{15} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} においては、好ましくは炭素数1～7のものが挙げられる。 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} においては、より好ましくは炭素数1～2のものが挙げられる。 R^2 、 $R^{2'}$ においては、より好ましくは炭素数1または5のものが挙げられる。 R^5 、 R^6 、 R^{10} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10d} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} においては、好ましくは炭素数1～4のものが挙げられる。 R^1 、 $R^{1'}$ においては、好ましくは炭素数4～6のものが挙げられる。

アルケニルとしては、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、具体的には、ビニル、アリル、クロチル、2-ペントニル、3-ペントニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、ヘプテニル等が挙げられる。 R^8 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{15} においては、好ましくは炭素数2～7のものが挙げられる。 R^{10} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10d} 、 R^{11}

においては、好ましくは炭素数2～4のものが挙げられる。R¹、R^{1'}においては、好ましくは炭素数4～7のものが挙げられる。

アルキニルとしては、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、ヘプチニル等が挙げられる。R⁸、R⁹、R¹²、R¹⁵においては、好ましくは炭素数2～7のものが挙げられる。R¹、R^{1'}においては、好ましくは炭素数4～7のものが挙げられる。

A1k²におけるアルキレンとしては、好ましくは炭素数1～4であり、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等が挙げられる。より好ましくは炭素数2のものである。

A1k²におけるアルケニレンとしては、好ましくは炭素数2～4であり、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、具体的には、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン等が挙げられる。

R³、R^{3'}におけるアルコキシとしては、好ましくは炭素数1～7であり、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ等が挙げられる。

R³、R^{3'}におけるアルコキカルボニルとしては、好ましくは炭素数2～5であり、上記アルコキシのうち炭素数1～4のものにカルボニルがついたものが挙げられる。具体的には、メトキカルボニル、エトキカルボニル、プロポキカルボニル、ブトキカルボニル等が挙げられる。

R⁸、R⁹におけるアシルとしては、好ましくは炭素数1～5であり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル等が挙げられる。

シクロアルキルとしては、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。R¹、R^{1'}、R⁸、

R^9 、 R^{15} においては、好ましくは炭素数3～6のものが挙げられる。 R においては、好ましくは炭素数3～7のものが挙げられる。より好ましくは炭素数6のものが挙げられる。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^8 、 R^9 、 R^{15} におけるシクロアルキルアルキルとしては、そのシクロアルキル部は前述のうち炭素数3～6のものが挙げられ、アルキル部は前述のうち炭素数1～4のものが挙げられる。具体的には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシリルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロプロピルブチル等が挙げられる。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^8 、 R^9 、 R^{15} 、 R におけるアリールとしては、具体的には、フェニル、ナフチル、ビフェニル等が挙げられ、好ましくはフェニルである。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^8 、 R^9 、 R^{15} におけるアリールアルキルとしては、そのアリール部は前述と同様のものが挙げられ、そのアルキル部は前述のうち炭素数1～4のものが挙げられる。具体的には、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチル、ビフェニルメチル等が挙げられ、好ましくはベンジルである。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^8 、 R^9 、 R^{15} 、 R におけるヘテロアリールとしては、水素原子で飽和されていてもよく、具体的には、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、チエニル、ピロリル、ピロリニル、フリル、アゼビニル、ベンゾピラニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1, 8-ナフチリジル、1, 7-ナフチリジル、1, 6-ナフチリジル、1, 5-ナフチリジル、ピリド[2, 3-d]ピリミジル、チエノ[2, 3-b]ピリジル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、ヒドロアゼビニル、ヒドロインドリル、

ヒドロイソインドリル、ヒドロキノリル、ヒドロイソキノリル等が挙げられ、好ましくはチエニル、イミダゾリル、モルホリノである。

R' におけるヘテロアリールとしては、上記ヘテロアリールで例示されたもの以外にさらにピリジルが挙げられ、好ましくはピリジル、チエニル、イミダゾリル、モルホリノである。

R^8 と R^9 が隣接する窒素原子と一緒にになって形成するヘテロアリール、 R^{13} と R^{14} が隣接する窒素原子と一緒にになって形成するヘテロアリール、 R と R^{10} (R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10d}) が隣接する窒素原子と一緒にになって形成するヘテロアリールとしては、前述のヘテロアリールのうち、1つ以上の窒素原子を有するヘテロアリールが挙げられる。具体的には、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、ピロリル、ピロリニル、インドリル、ヒドロアゼビニル、ヒドロインドリル、ヒドロイソインドリル、ヒドロキノリル、ヒドロイソキノリル等が挙げられ、好ましくはモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、イミダゾリルである。

R^1 、 R^{11} 、 R^8 、 R^9 、 R^{15} におけるヘテロアリールアルキルとしては、そのヘテロアリール部は前述と同様のものが挙げられ、そのアルキル部は前述のうち炭素数1～4のものが挙げられる。具体的には、2-チエニルメチル、3-フリルメチル、4-ピリジルメチル、2-キノリルメチル、3-イソキノリルメチル等が挙げられ、好ましくは4-ピリジルメチルである。

R におけるベンゼン縮合シクロアルキルとしては、具体的には、テトラヒドロナフタレン、インダン等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロナフタレンである。

R^3 、 R^{31} におけるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

R^{10} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10d} 、 R^{11} におけるアミノ保護基としては、具体的には、ベンジリデン、4-クロロベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリチリデン、 α -ナフチリデン、 β -ナフチリデン等の置換されていてもよいアラ

ルキリデン；

ベンジル、4-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、ベンズヒドリル、ビス(4-メトキシフェニル)メチル、トリチル等の置換されていてもよいアラルキル；

ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、2-ヨードアセチル、2, 2-ジクロロアセチル、2, 2, 2-トリクロロアセチル、2, 2, 2-トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、フェノキシアセチル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、ナフチルカルボニル、アダマンチルカルボニル等の置換されていてもよいアシリル；

メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、2-クロロエトキシカルボニル、2-ヨードエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロ-t-ブトキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、ビス-(4-メトキシフェニル)メトキシカルボニル、フェナシルオキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、2-トリフェニルシリルエトキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル等の置換されていてもよいアルコキシカルボニル；

ビニルオキシカルボニル、2-プロペニルオキシカルボニル、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル、3-メトキシカルボニル-2-プロペニルオキシカルボニル、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル、2-ブテニルオキシカルボニル、シンナミルオキシカルボニル等の置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル；

フェノキシカルボニル；

ベンジルオキシカルボニル、4-ブロモベンジルオキシカルボニル、2-クロロベンジルオキシカルボニル、3-クロロベンジルオキシカルボニル、3, 5-ジ

メトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等の置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル；

トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル等の置換されていてもよい低級アルキルシリル；

メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル、*t*-ブチルチオカルボニル等の置換されていてもよいアルキルチオカルボニル；

ベンジルチオカルボニル等の置換されていてもよいアラルキルチオカルボニル；ジシクロヘキシルホスホリル、ジフェニルホスホリル、ジベンジルホスホリル、ジ-（4-ニトロベンジル）ホスホリル、フェノキシフェニルホスホリル等の置換されていてもよいホスホリル；

ジエチルホスフィニル、ジフェニルホスフィニル等の置換されていてもよいホスフィニル等が挙げられる。また、場合によってはフタロイル等であってもよい。好ましくはアラルキルオキシカルボニルであり、より好ましくはベンジルオキシカルボニルである。

また、置換されていてもよい各基は、1個以上の置換基で置換されていてよい。当該置換基として使用される基について以下に説明する。

アルキルとしては、前述のうち炭素数1～4のものが挙げられる。

アルコキシとしては、前述のうち炭素数1～4のものが挙げられる。

アルコキシカルボニル、ハロゲン原子は、それぞれ前述と同様のものが挙げられる。

ヘテロアリールは、前述のR' と同様のものが挙げられる。

アルキルアミノとしては、そのアルキル部が前述の炭素数1～4のアルキルであるものが挙げられる。具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等が挙げられる。

アルキルチオとしては、そのアルキル部が前述の炭素数1～4のアルキルであるものが挙げられる。具体的には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等が挙げられる。

アルキルスルフィニルとしては、そのアルキル部が前述の炭素数1～4のアルキルであるものが挙げられる。具体的には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等が挙げられる。

アルキルスルホニルとしては、そのアルキル部が前述の炭素数1～4のアルキルであるものが挙げられる。具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等が挙げられる。

アルケニルオキシとしては、そのアルケニル部が前述の炭素数2～4のアルケニルであるものが挙げられる。具体的には、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ等が挙げられる。

アシルとしては、前述のうち炭素数1～4のものが挙げられる。

アシルオキシとしては、そのアシル部が前述の炭素数1～4のアシルであるものが挙げられる。具体的には、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等が挙げられ、好ましくはアセチルオキシである。

アシルチオとしては、そのアシル部が前述の炭素数1～4のアシルであるものが挙げられる。具体的には、ホルミルチオ、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ等が挙げられ、好ましくはアセチルチオである。

アシルアミノとしては、そのアシル部が前述の炭素数1～4のアシルであるものが挙げられる。具体的には、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等が挙げられ、好ましくはアセチルアミノである。

アルコキシカルボニルとしては、そのアルコキシ部が前述の炭素数1～4のアルコキシであるものが挙げられる。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等が挙げられ、好ましくはエトキシカルボニルである。

アリールスルフィニルとしては、そのアリール部が前述と同様のものが挙げられる。具体的には、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル、ビフェニルスルフィニル等が挙げられる。

アルキルオキシとしては、そのアリールアルキル部が前述と同様のものが挙げられる。具体的には、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、フェニルブチルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ビフェニルメチルオキシ等が挙げられる。

医薬上許容される塩としては、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等のアミノ酸塩等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

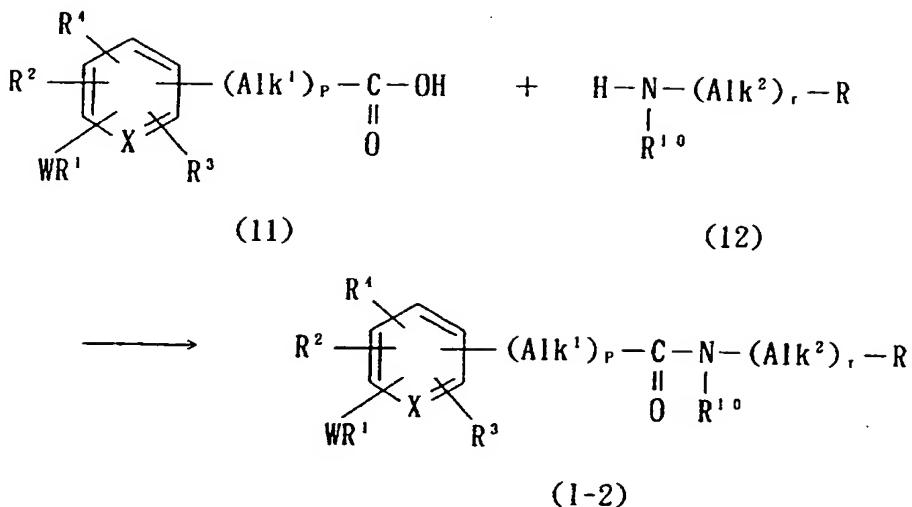
なお、本発明においては、各化合物の各種異性体、プロドラッグ等も含まれる。

また、本発明において、化合物(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)は化合物(I)に包含されるものである。よって、以下、これら化合物を化合物(I)でまとめて説明する。

化合物(I)は、例えば以下のようにして製造することができるが、これらに限定されるものではない。

製法1：式(I)において $q = 1$, $Y = -CONR^{10}-$ の場合

本方法は、化合物(11)を活性化されたカルボン酸誘導体とし、化合物(12)と反応させることにより、化合物(I-2)を得るものである。



[式中、各記号は前記と同義である。]

活性化されたカルボン酸誘導体としては、例えば、カルボン酸を、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、オキザリルクロリド等と処理することにより得られる酸ハロゲン化物；カルボン酸を、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等と、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)ハイドロクロライド等の縮合剤で縮合することにより得られる活性エステル；カルボン酸を、クロロ炭酸エチル、ピバロイルクロリド、クロロ炭酸イソブチル等と反応させることにより得られる混合酸無水物等が挙げられる。好ましくはWSCハイドロクロライドを縮合剤としてN-ヒドロキシベンゾトリアゾールから得られる活性エステルが用いられる。

また、上記反応においては、必要に応じて塩基を共存させることができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

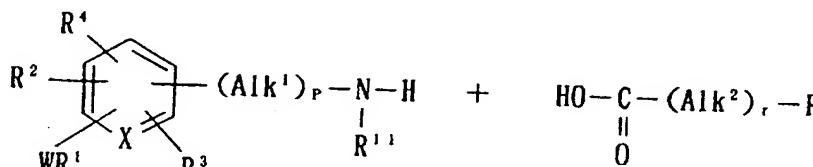
溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジ

グリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常0～100°Cであり、好ましくは0～30°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

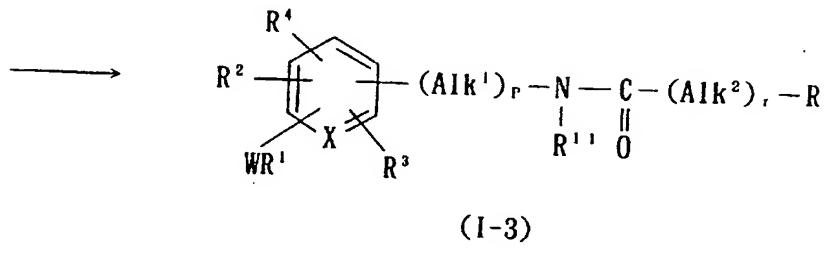
製法2：式(I)において $q=1$, $Y=-NR^{11}CO-$ の場合

本方法は、化合物(14)を活性化されたカルボン酸誘導体とし、化合物(13)と、適当な溶媒中、適当な塩基の存在下、反応させることにより、化合物(I-3)を得るものである。



(13)

(14)



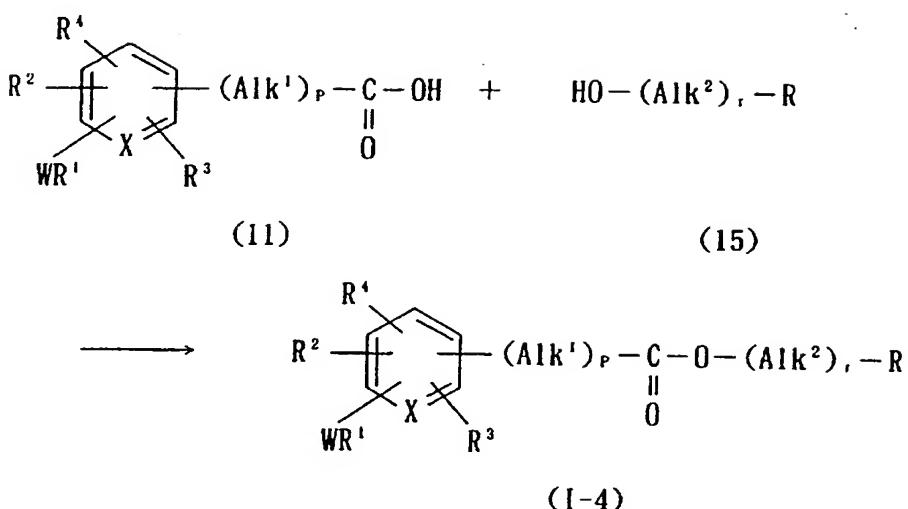
(I-3)

[式中、各記号は前記と同義である。]

本方法における活性化されたカルボン酸誘導体、塩基、溶媒、および反応温度、反応時間等の各条件は製法1の場合と同様である。

製法3：式(I)において $q=1$, $Y=-COO-$ の場合

本方法は、化合物(11)を活性化されたカルボン酸誘導体とし、化合物(15)と反応させることにより、化合物(I-4)を得るものである。



(式中、各記号は前記と同義である。)

活性化されたカルボン酸誘導体としては、例えば、カルボン酸を、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、オキザリルクロリド等と処理することにより得られる酸ハロゲン化物；カルボン酸を、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等と、DCC、WSCハイドロクロライド等の縮合剤で縮合することにより得られる活性エステル；カルボン酸を、クロロ炭酸エチル、ピバロイルクロリド、クロロ炭酸イソブチル等と反応させることにより得られる混合酸無水物等が挙げられる。好ましくはWSCハイドロクロライドを縮合剤として得られる活性エステルが用いられる。

また、上記反応においては、必要に応じて塩基を共存させることができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはピリジンである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエ斯特ル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリ

ル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられる。好ましくは上記塩基を溶媒として兼ねる。

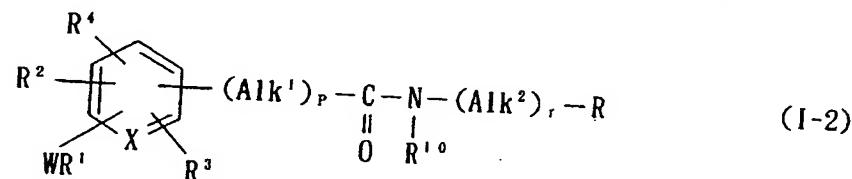
反応温度は、通常0～100°Cであり、好ましくは0～30°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

また、本方法の他に、化合物(11)と化合物(15)を酸触媒下、脱水縮合することによっても化合物(I-4)を得ることができる。

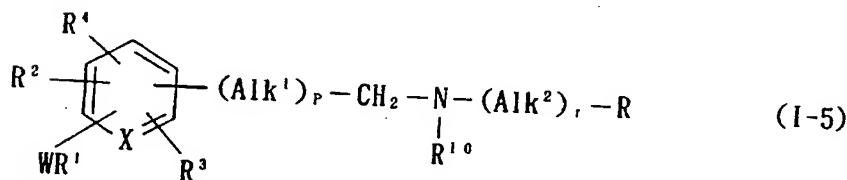
酸触媒としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸等の鉱酸、酢酸、メタンスルホン酸、D-トルエンスルホン酸等の有機酸等が挙げられる。

製法4：式(I)において $q=1$ 、 $Y=-CH_2-NR^{10}-$ の場合

本方法は、製法1で得られた化合物(I-2)を適当な溶媒中、適当な還元剤を用いて還元することにより、化合物(I-5)を得るものである。



↓ 還元



[式中、各記号は前記と同義である。]

還元剤としては、例えば、LiAlH₄、LiBH₄、NaBH₄、ジイソブチルアルミニウムヒドリド(DIBAL)、還元アルミニウム(RED-A1)等が挙げられ、好ましくはLiAlH₄である。

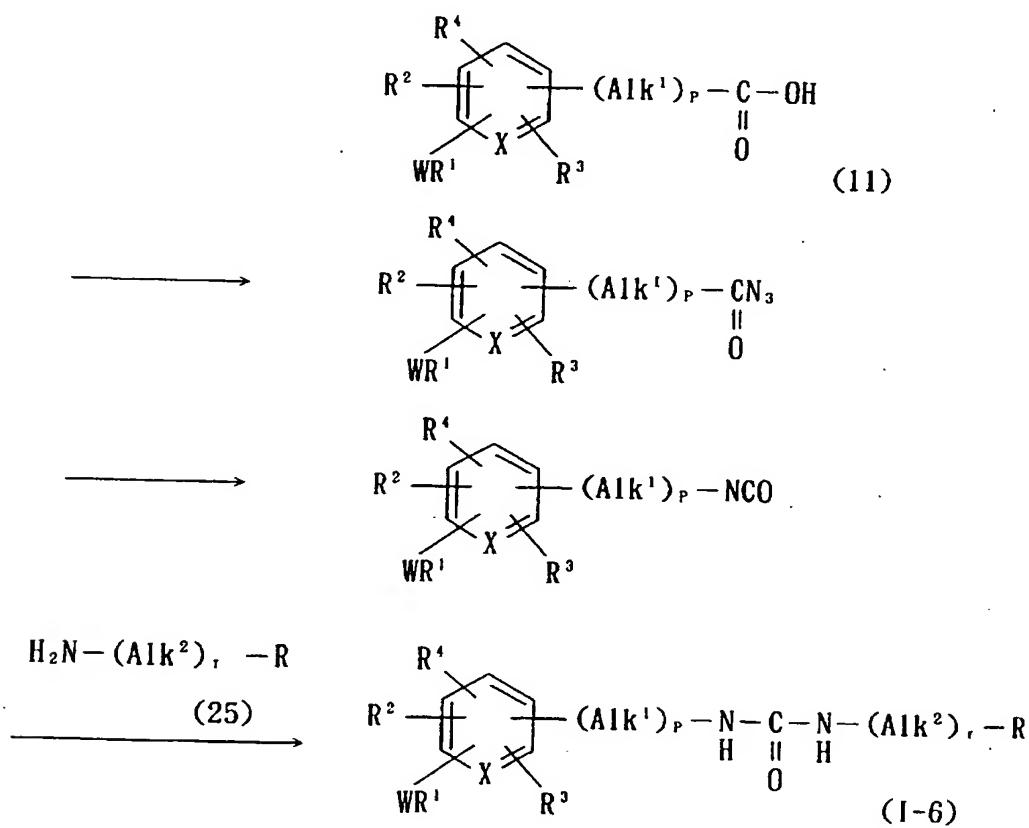
溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジ

グリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくはエーテル系溶媒であり、より好ましくはテトラヒドロフランである。

反応温度は、通常-30～100°Cであり、好ましくは0～50°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～6時間である。

製法5：式(I)において $q=1$, $Y=-\text{NHCONH}-$ の場合

本方法は、化合物(11)を、酸アジドを経てクルティウス転移させ、生じたイソシアネートに化合物(25)を反応させることにより、化合物(I-6)を得るものである。



[式中、各記号は前記と同義である。]

なお、クルティウス転移は、アシルアジドの熱転移によりイソシアネートへ変換させる反応である。

アシルアジドの合成としては、①カルボン酸に塩基の存在下、ジフェニルリン酸アジドを作用させる方法、②カルボン酸をエステル経由でヒドラジドに導き、これに亜硝酸またはそのアルキルエステルを反応させる方法、③カルボン酸を酸塩化物に導き、これにアジ化ナトリウムを作用させる方法、④混合酸無水物にアジ化ナトリウムを作用させる方法等がある。

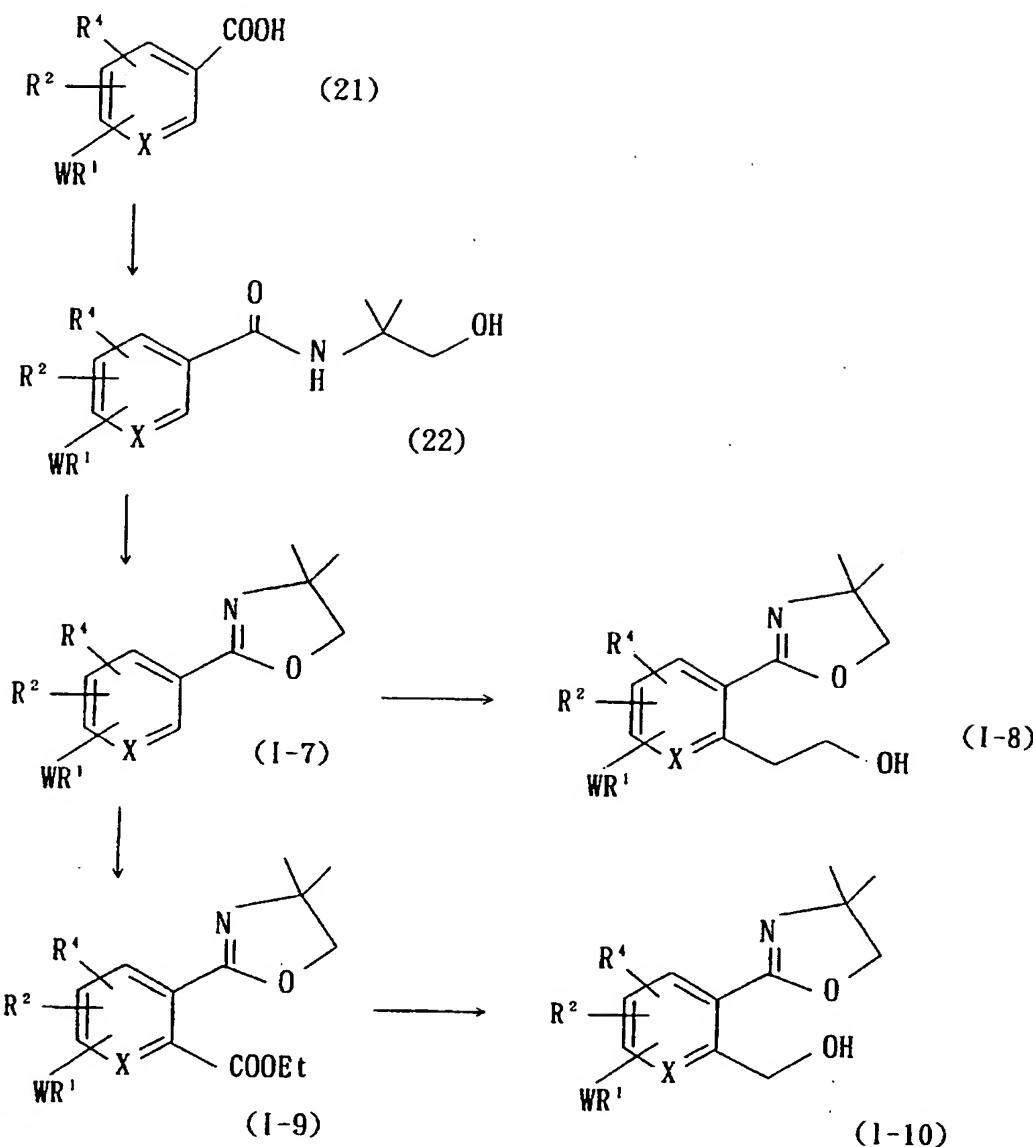
塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、水素化カリウム、水素化ナトリウム、N-メチルモルホリン等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム、ジオキサン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくはエーテル系溶媒、より好ましくはジオキサンである。

反応温度は、通常0～150°Cであり、好ましくは0～80°Cである。反応時間は、通常15分間～6時間であり、好ましくは1～3時間である。

製法6：式(I)において $p = q = r = 0$ 、Rが式(i)で表される基（1個以上の置換基で置換されていてもよい）の場合

ここでは、Rが4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾリニル基である場合について例示する。



(式中、各記号は前記と同義である。)

(1) 本方法においては、まず、化合物(21)とチオニルハライドを反応させて酸ハライドとした後、これを2-アミノ-2-メチルプロパノールと反応させることにより、化合物(22)を得る。

チオニルハライドとしては、チオニルクロリド、チオニルブロミド等が挙げら

れる。

また、本工程は、酸ハライド等に導く以外に、適当な縮合剤を用いることによっても実施可能である。

縮合剤としては、例えば、DCC、WSCハイドロクロライド、ピバロイルクロリド、エトキシカルボニルクロリド等が挙げられる。また、反応助剤として、ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、N-ヒドロキシスクシンイミド(NBS)、ピリジン、トリエチルアミン等を適宜選択して用いることもできる。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはハロゲン系溶媒であり、より好ましくはジクロロメタンである。

反応温度は、通常0～100°Cであり、好ましくは0～40°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～6時間である。

(2) 次に、(1)で得られた化合物(22)を適当な脱水剤と反応させることにより、化合物(I-7)を得る。

脱水剤としては、例えば、塩化チオニル、POCl₃、五塩化リン、五酸化二リン、無水酢酸、塩化亜鉛、四塩化チタン等が挙げられ、好ましくは塩化チオニルである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられるが、好ましくは無溶媒である。

反応温度は、通常0～100°Cであり、好ましくは10～50°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～6時間である。

(3) さらに、(2)で得られた化合物(I-7)を適当な塩基で処理した後、エチレンオキシドと反応させることにより、化合物(I-8)を得る。

塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラザン(LiHMDS)、ナトリウムヘキサメチルジシラザン(NaHMDS)、カリウムヘキサメチルジシラザン(KHMDs)、水素化ナトリウム、水素化カリウム、EtMgBr、(i-Pr)₂NMgBr等が挙げられ、好ましくはn-ブチルリチウムである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくはエーテル系溶媒であり、より好ましくは1,2-ジメトキシエタンである。

反応温度は、通常-100～100°Cであり、好ましくは-100～0°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～6時間である。

(4) また、(2)で得られた化合物(I-7)を適当な塩基で処理した後、適当な炭酸エステルと反応させることにより、化合物(I-9)を得る。

塩基としては、例えば、LDA、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、LiHMDS、NaHMDS、KHMDs、水素化ナトリウム、水素化カリウム、EtMgBr、(i-Pr)₂NMgBr等が挙げられ、好ましくはn-ブチルリチウムである。

炭酸エステルとしては、クロロ炭酸エチル、炭酸ジエチル等が挙げられ、好ましくはクロロ炭酸エチルである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジ

グリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくはエーテル系溶媒であり、より好ましくは1,2-ジメトキシエタンである。

反応温度は、通常-100～100°Cであり、好ましくは-78～30°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～6時間である。
(5)さらに、(4)で得られた化合物(I-9)を適当な還元剤と反応させることにより、化合物(I-10)を得る。

還元剤としては、例えば、LiAlH₄、LiBH₄、NaBH₄、DIBAL、Red-Al等が挙げられ、好ましくはLiAlH₄である。

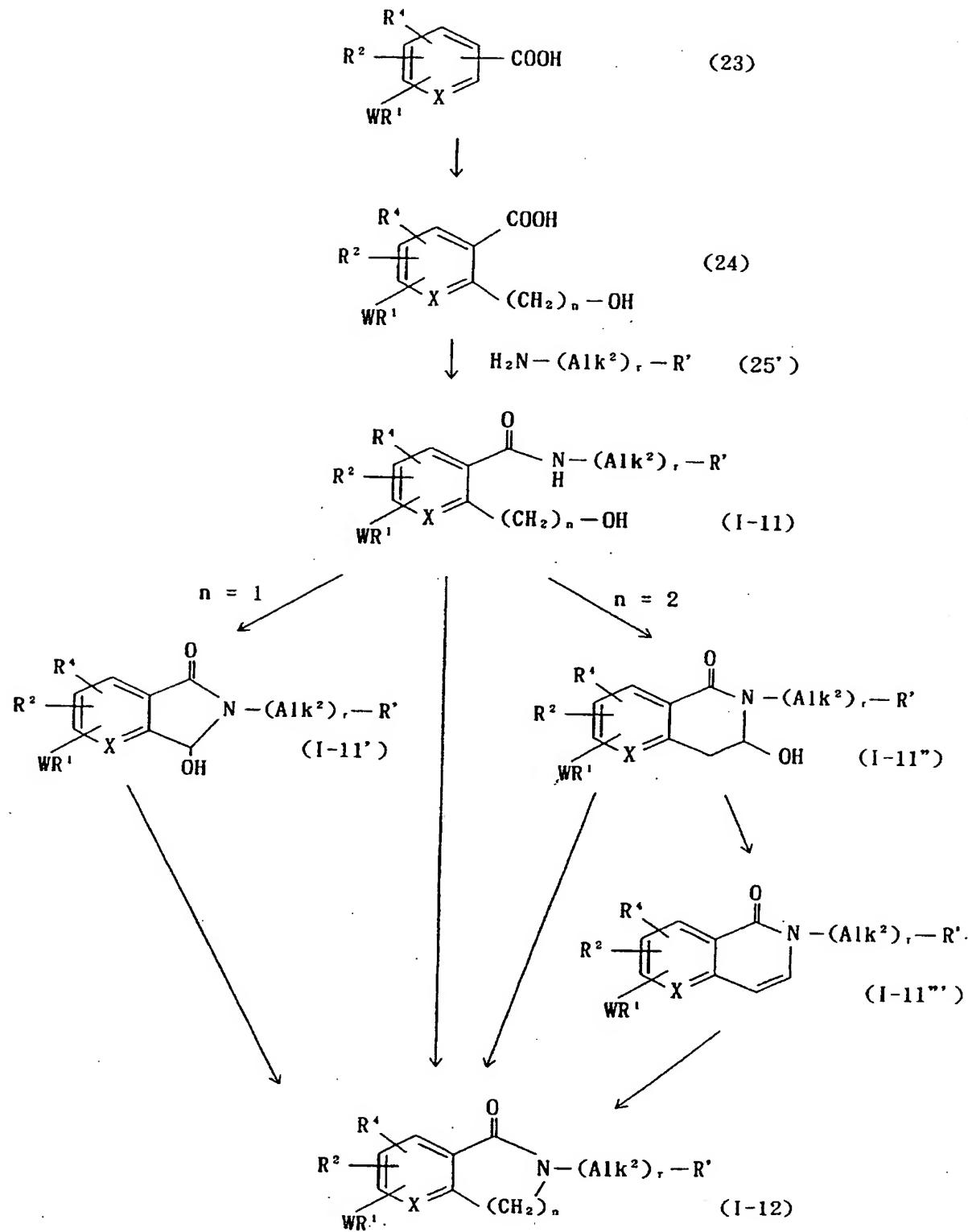
溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくはエーテル系溶媒であり、より好ましくはテトラヒドロフランである。

反応温度は、通常-30～100°Cであり、好ましくは0～50°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～6時間である。

製法7：式(I)においてp=0, q=1かつY=-CONR¹⁰-または-CH₂NR¹⁰-で、R³とR¹⁰が一緒になってA環と縮合環を形成する場合

ここでは、さらに以下の製法7-1～7-6に分けて説明する。

製法7-1：式(I)において、p=0, q=1かつY=-CONR¹⁰-かつR³とR¹⁰が一緒になって-CH₂CH₂-、-CH₂-、-CH=CH-、-CHOH-または-CH₂CHOH-を形成する場合



[式中、nは1または2を示し、他の各記号は前記と同義である。]

(1) 本方法においては、まず、化合物(23)のカルボキシル基と結合した炭素に隣接した炭素をアルキル化し、化合物(24)に導く。

また、カルボン酸をオキサゾリン(I-7)とした後に、適当な塩基で処理し、エチレンオキシドでアルキル化することにより、化合物(I-8)とし、これを常法により加水分解することによっても化合物(24)(n=2)を得ることができる。

さらに、化合物(I-7)を、塩基にひきつづき、クロロ炭酸エチルでアルキル化して化合物(I-9)とし、これを適当な還元剤で処理した場合には、化合物(I-10)を得ることができる。化合物(I-10)は、常法により加水分解することにより、化合物(24)(n=1)に誘導される。

なお、反応条件は製法6の(3)、(4)および(5)と同じである。

(2) 次に、化合物(24)を活性化されたカルボン酸誘導体とし、所望の化合物(25')と縮合させ、化合物(I-11)に導く。

活性化されたカルボン酸誘導体としては、例えば、所望のカルボン酸を、塩化チオニル、オキシ塩化リソ、五塩化リソ、オキザリルクロリド等と処理することにより得られる酸ハロゲン化物；所望のカルボン酸を、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等と、DCC、WSCハイドロクロライド等の縮合剤で縮合することにより得られる活性エステル；所望のカルボン酸を、クロロ炭酸エチル、ピバロイルクロリド、クロロ炭酸イソブチル等と反応させることにより得られる混合酸無水物等が挙げられる。好ましくはWSCハイドロクロライドを縮合剤としてN-ヒドロキシベンゾトリアゾールとから得られる活性エステルが用いられる。

また、上記反応においては、必要に応じて塩基を共存させることができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジ

グリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常0～100°Cであり、好ましくは0～30°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

(3) さらに、化合物(I-11)は、脱水することによって化合物(I-12)に導くことができる。

脱水は、酸の存在下で行い、酸としては、例えば、塩化アルミニウム、塩化スズ、塩化亜鉛、塩化銅、臭化銅、塩化鉄、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル、四塩化チタン等のルイス酸；塩酸、硫酸、硝酸等の鉱酸；トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸等が挙げられ、好ましくはp-トルエンスルホン酸である。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはトルエンである。

反応温度は、通常0～200°Cであり、好ましくは60～120°Cである。反応時間は、通常3～48時間であり、好ましくは6～12時間である。

(3') なお、上記の酸触媒での脱水反応が円滑に進行しない場合には、化合物(I-11)における2位のアルキル基の水酸基を酸化し、アミナール(I-11')（n=1のとき）またはアミナール(I-11'')（n=2のとき）を経て、これを適当な還元剤で還元することによっても、化合物(I-12)を得ることができる。

酸化反応のための親電子剤としては、例えば、無水酢酸、トリフルオロ無水酢

酸、三酸化硫黄-ピリジン複合体 ($\text{SO}_3 - \text{Py}$) 、五酸化ニリン、 (COCl_2) 等が挙げられ、好ましくは $\text{SO}_3 - \text{Py}$ である。

また、反応補助剤として、ジメチルスルホキシド、トリエチルアミン等を用いることができる。また、ピリジニウムクロロクロメート (PCC) 、ピリジニウムジクロメート (PDC) 等のクロム酸化剤を用いることもできる。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルスルホキシドである。

反応温度は、通常 $-78 \sim 30^\circ\text{C}$ であり、好ましくは $10 \sim 20^\circ\text{C}$ である。反応時間は、通常 15 分間～24 時間であり、好ましくは 1～3 時間である。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、リチウムホウ素ナトリウム、トリエチルシラン、トリメチルシラン、ジフェニルシラン、フェニルシラン、トリクロロシラン、トリメチルシラン等が挙げられ、好ましくは、トリエチルシランである。

なお、還元反応は、適当な酸の存在下、進行する。酸としては、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等であり、好ましくはトリフルオロ酢酸である。

反応温度は、通常 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ であり、好ましくは $0 \sim 30^\circ\text{C}$ である。反応時間は、通常 15 分間～48 時間であり、好ましくは 30 分間～3 時間である。

この還元反応は、接触水素添加による還元反応を用いることによっても行うことができる。

(3") なお、上記 $n = 2$ の場合、アミナール(I-11") を溶媒中、酸で処理し、脱水することにより目的化合物の一つである化合物 (I-11'') を得ることができ

る。引き続き化合物(I-11")を適当な溶媒中、還元することにより、 $n = 2$ である化合物(I-12)を得ることができる。

上記脱水反応で用いる酸としては、例えば、塩化アルミニウム、塩化スズ、塩化亜鉛、塩化銅、臭化銅、塩化鉄、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル、四塩化チタン等のルイス酸；塩酸、硫酸、硝酸等の鉱酸；トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸等が挙げられ、好ましくは塩酸である。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはクロロホルムである。

反応温度は、通常0～200°Cであり、好ましくは60～120°Cである。反応時間は、通常3～48時間であり、好ましくは6～12時間である。

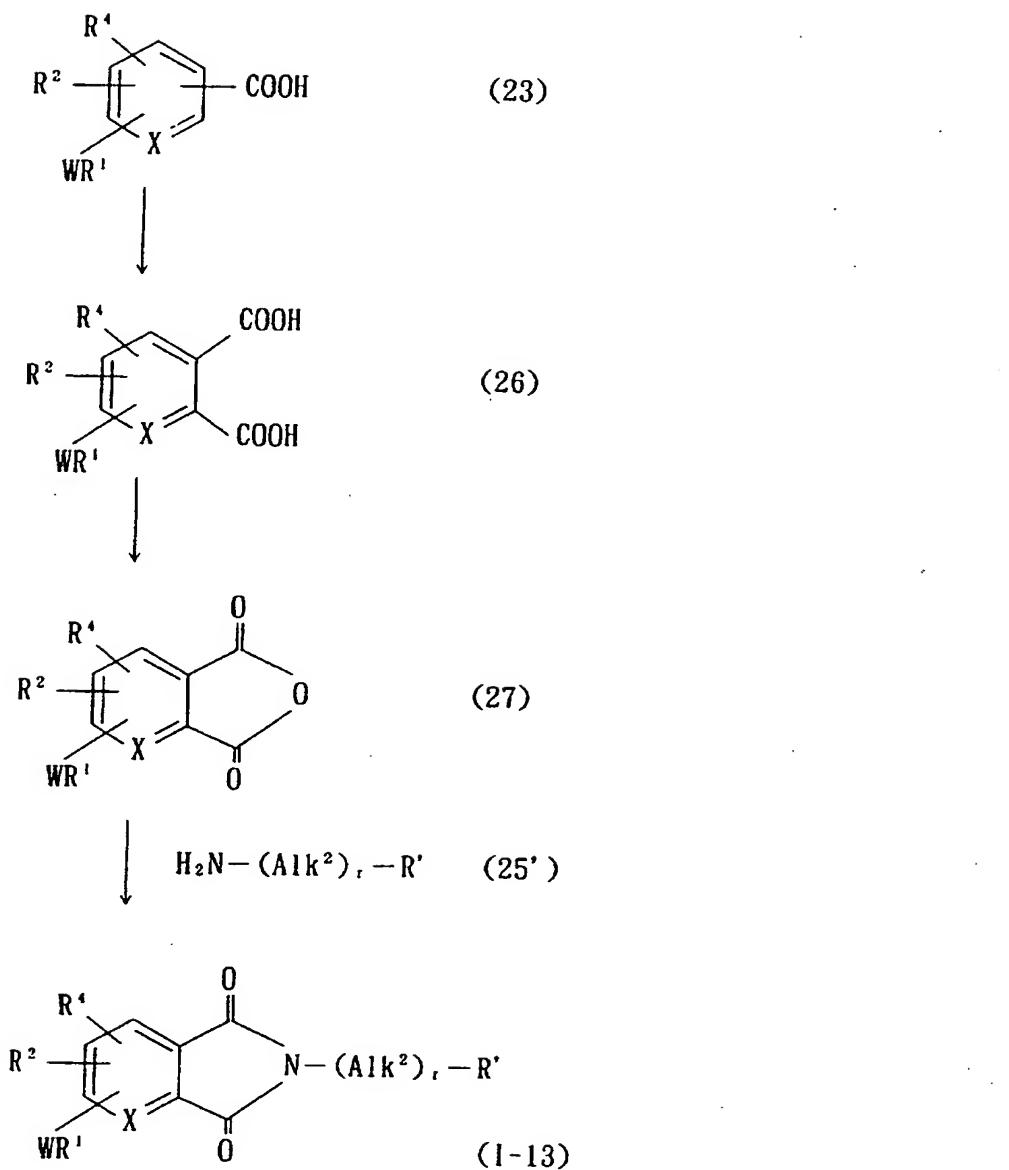
上記還元反応で用いる還元触媒としては、例えば、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、ラネーニーケル等が挙げられ、好ましくはパラジウム-炭素である。

適当な溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；塩酸、酢酸等の酸等が挙げられ、好ましくは酢酸である。

反応は水素気流中、高圧条件下で行い、通常1～4kgf/cm²、好ましくは3kgf/cm²である。

反応温度は、通常 0 ~ 100 °C であり、好ましくは 50 ~ 60 °C である。反応時間は、通常 1 ~ 48 時間であり、好ましくは 1 ~ 20 時間である。

製法 7-2：式 (I) において、 $p = 0$, $q = 1$ かつ $Y = -CONR^{10}-$ かつ R^3 と R^{10} が一緒になって $-CO-$ を示し A 環と縮合環を形成する場合



[式中、各記号は前記と同義である。]

(1) まず、製法 7-1 と同様にして、化合物(23)のカルボキシル基と結合した炭素に隣接した炭素をアシル化し、化合物(26)に導く。

アシル化剤としては、例えば、クロロ炭酸エチル、二酸化炭素等が挙げられ、好ましくはクロロ炭酸エチルである。

なお、化合物(23)において、カルボン酸等塩体として、オキサゾリンを用いた場合には、アシル化反応終了後、一般的な手法によってカルボン酸を復活させることができる。(2)(1)で得られた化合物(26)を、一般的な手法により化合物(27)に導くことができる。

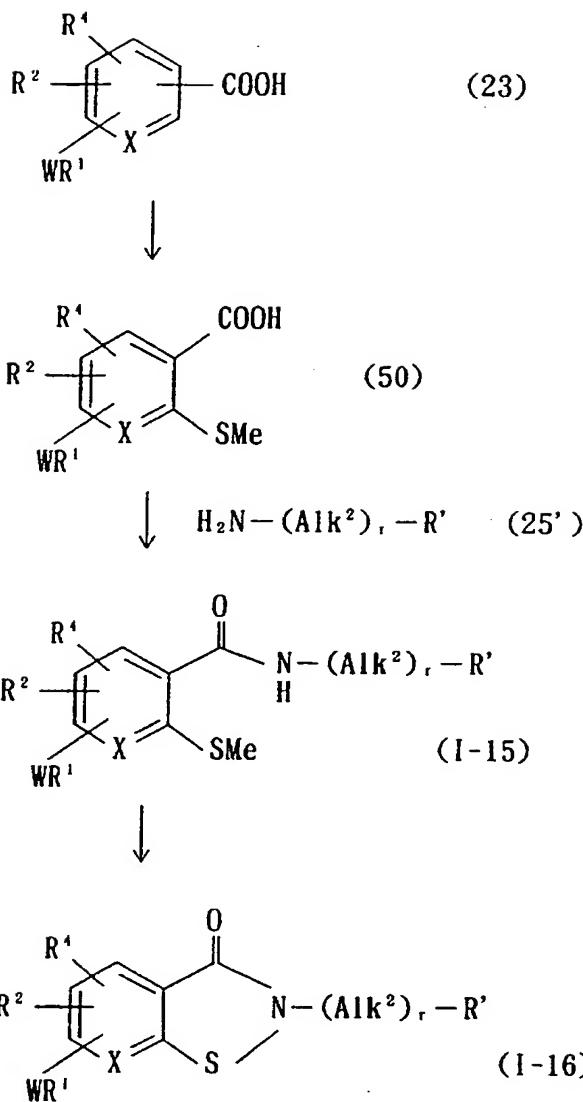
(3) (2)で得られた化合物(27)を化合物(25')と加熱脱水縮合反応させることにより、化合物(I-13)を得る。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、t-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはトルエンである。

反応温度は、通常0～200°Cであり、好ましくは100～130°Cである。

反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～6時間である。

製法7-3：式(I)において、 $p = 0$ 、 $q = 1$ かつ $Y = -CONR^{10}-$ かつ R^3 と R^{10} が一緒になって $-S-$ を示しA環と縮合環を形成する場合



〔式中、各記号は前記と同義である。〕

(1) 本方法においては、まず、所望の化合物(23)のカルボキシル基に隣接した炭素をメチルチオ化し、化合物(50)に導く。

この際、例えばカルボン酸をオキサゾリン(I-7)とした後に、適当な塩基で処理し、ジアルキルスルフィドと反応させた場合には、化合物(50)が得られる。なお、カルボン酸等価体として、オキサゾリンを用いた場合には、メチルチオ化反応終了後、一般的な手法によってカルボン酸を復活させることができる。

用いられる塩基としては、例えば、LDA、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、LiHMDS、NaHMDS、KHMDs、水素化ナトリウム、水素化カリウム、EtMgBr、(i-Pr)₂NMgBr等が挙げられ、好ましくはn-ブチルリチウムである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくはエーテル系溶媒であり、より好ましくは1,2-ジメトキシエタンである。

(2) 次に、化合物(50)を活性化されたカルボン酸誘導体とし、所望の化合物(2')と縮合させ、化合物(I-15)に導く。

活性化されたカルボン酸誘導体としては、例えば、所望のカルボン酸を、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、オキザリルクロリド等と処理することにより得られる酸ハロゲン化物；所望のカルボン酸を、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等と、DCC、WSCハイドロクロライド等の縮合剤で縮合することにより得られる活性エステル；所望のカルボン酸を、クロロ炭酸エチル、ピバロイルクロリド、クロロ炭酸イソブチル等と反応させることにより得られる混合酸無水物等が挙げられる。好ましくはWSCハイドロクロライドを縮合剤としてN-ヒドロキシベンゾトリアゾールとから得られる活性エステルが用いられる。

また、上記反応においては、必要に応じて塩基を共存させることができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等の

エステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。

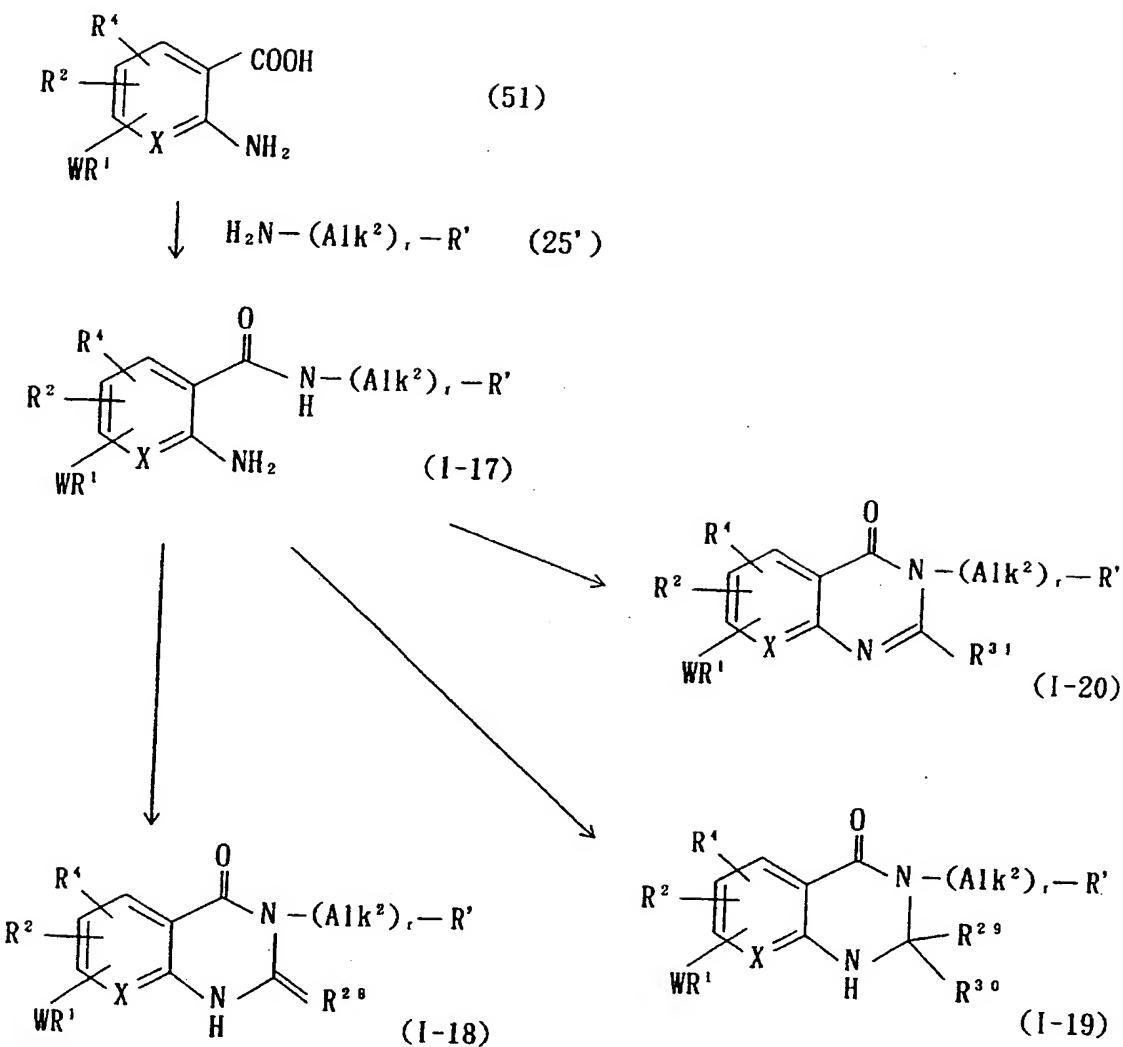
反応温度は、通常0～100°Cであり、好ましくは0～30°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

(3) さらに、化合物(I-15)は、N-クロロスクシンイミドの存在下に環化することによって、化合物(I-16)に導くことができる。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくはジクロロメタンである。

反応温度は、通常0～200°Cであり、好ましくは0～30°Cである。反応時間は、通常3～48時間であり、好ましくは6～12時間である。

製法7-4：式(I)において、 $p = 0$ 、 $q = 1$ かつ $Y = -CONR^{10}-$ かつ R^3 と R^{10} が一緒になって $-NHCR^{28}-$ 、 $-NHCR^{29}R^{30}-$ または $-N=CR^{31}-$ を示しA環と縮合環を形成する場合



[式中、各記号は前記と同義である。]

(1) 活性化されたカルボン酸誘導体(51)を、化合物(25')と縮合させ、化合物(I-17)に導く。

活性化されたカルボン酸誘導体としては、例えば、所望のカルボン酸を、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、オキザリルクロリド等と処理することにより得られる酸ハロゲン化物；所望のカルボン酸を、N-ヒドロキシベンゾト

リアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等と、DCC、WSCハイドロクロライド等の縮合剤で縮合することにより得られる活性エステル；所望のカルボン酸を、クロロ炭酸エチル、ピバロイルクロリド、クロロ炭酸イソブチル等と反応させることにより得られる混合酸無水物等が挙げられる。好ましくはWSCハイドロクロライドを縮合剤としてN-ヒドロキシベンゾトリアゾールとから得られる活性エステルが用いられる。

また、上記反応においては、必要に応じて塩基を共存させることができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常0～100°Cであり、好ましくは0～30°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

(2) 次に、化合物(I-17)は、酸の存在下、炭素ユニット化合物を縮合することによって化合物(I-18)、(I-19)、(I-20)にそれぞれ導くことができる。

炭素ユニット化合物としては、例えば、化合物(I-18)におけるR²が酸素原子の場合はトリホスゲンであり、R²がイオウ原子の場合は、二硫化炭素である。化合物(I-19)におけるR²、R³が共にメチル基の場合はアセトンである。化合物(I-20)におけるR³が水素原子の場合は、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールであり、R³がメチル基の場合はアセチルアセトンである。

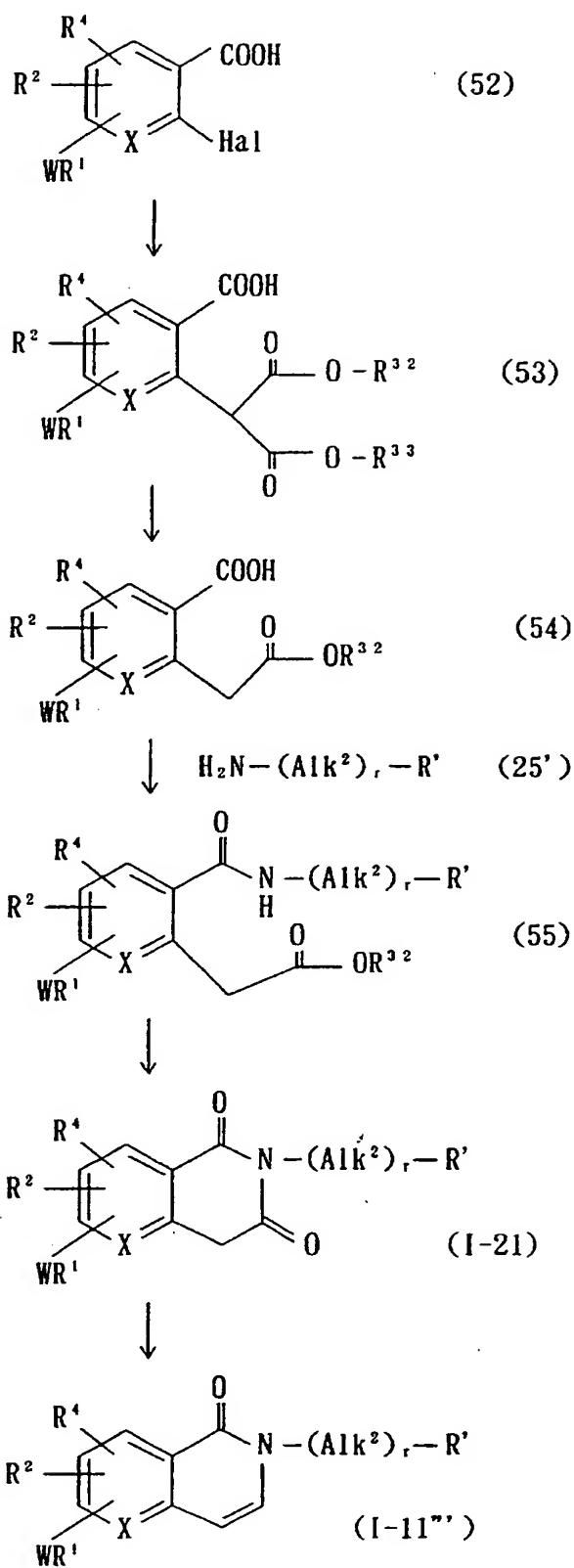
酸としては、例えば、塩化アルミニウム、塩化スズ、塩化亜鉛、塩化銅、臭化銅、塩化鉄、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル、四塩化チタン等のルイス酸；塩

酸、硫酸、硝酸等の鉱酸；トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸等が挙げられ、好ましくは塩酸である。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはクロロホルムである。

反応温度は、通常0～200°Cであり、好ましくは室温～100°Cである。反応時間は、通常3～48時間であり、好ましくは6～12時間である。

製法7-5：式(I)において、 $p = 0$ 、 $q = 1$ かつ $Y = -CONR^{10}-$ かつ R^3 と R^{10} が一緒になって $-CH_2CO-$ または $-CH=CH-$ を示しA環と縮合環を形成する場合



(式中、H_a1はハロゲン原子を、R³²、R³³は同一または異なってそれぞれ炭素数1～6のアルキルまたはベンジルを示し、他の各記号は前記と同義である。)

(1) 化合物(52)を、適当な溶媒中、金属触媒の存在下、活性化されたエステル化合物と反応させることにより、化合物(53)を得ることができる。

適当な溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒等が挙げられ、好ましくはトルエンである。

金属触媒としては、例えばハロゲン化銅等が挙げられ、好ましくは臭化銅である。

活性化されたエステル化合物とは、アルキルマロン酸エステル等を適当な塩基と混合することによって形成することができる。

この場合の適当な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは水素化ナトリウムである。

反応温度は、通常-10～200°Cであり、好ましくは0～100°Cである。
反応時間は、通常15分間～48時間であり、好ましくは30分間～3時間である。

(2) 化合物(53)を適当な溶媒中、塩の存在下、脱炭酸反応することにより化合物(54)を得ることができる。

適当な溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、水等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくは極性溶媒であり、より好ましくは水とジメチルスルホキシドの混合溶媒であ

る。

塩としては、塩化ナトリウム、シアン化ナトリウム、フッ化リチウム、塩化リチウム、ヨウ化リチウム、炭酸リチウム、臭化カリウム、塩化カリウム、ヨウ化カリウム、シアン化カリウム、塩化マグネシウム等である。

反応温度は、通常0～300°Cであり、好ましくは100～200°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは30分間～3時間である。

(3) 化合物(54)と化合物(25')を用いて、製法7-1の(2)と同様にしてアミド縮合することにより、化合物(55)を得ることができる。

(4) 化合物(55)を適当な溶媒中、塩基の存在下で環化し、化合物(I-21)を得ることができる。

適当な溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、t-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはアルコール系溶媒であり、より好ましくはエタノールである。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等が挙げられ、好ましくはナトリウムエトキシドである。

反応温度は、通常0～200°Cであり、好ましくは0～150°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは30分間～3時間である。

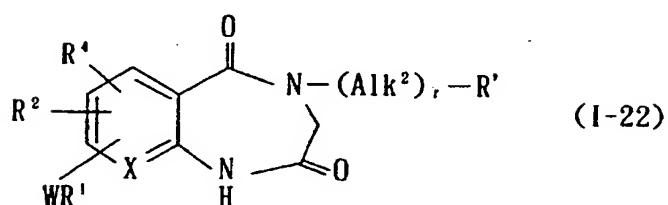
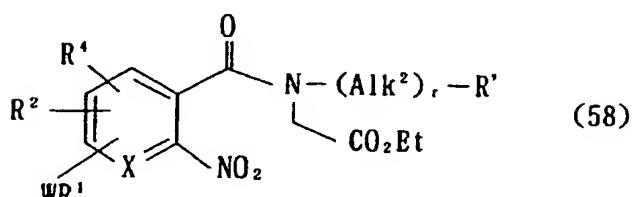
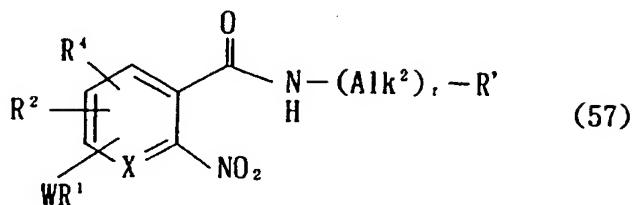
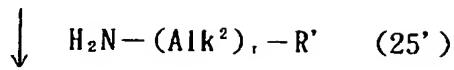
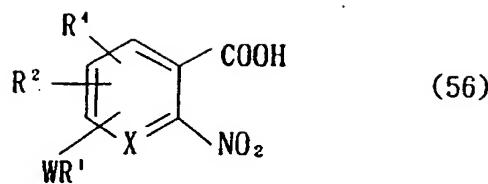
(5) なお、化合物(I-21)を還元後、脱水することにより、化合物(I-11")を得ることができる。

還元剤としては、例えば、LiAlH₄、LiBH₄、NaBH₄、DIBAL、Red-A1等が挙げられ、好ましくはLiAlH₄である。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくはエーテル系溶媒であり、より好ましくはテトラヒドロフランである。

反応温度は、通常-30～100°Cであり、好ましくは0～50°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～6時間である。

製法7-6：式(I)において、 $p = 0$ 、 $q = 1$ かつ $Y = -CONR^{10}-$ かつ R^3 と R^{10} が一緒になって $-NHCOCH_2-$ を形成する場合



〔式中、各記号は前記と同義である。〕

- (1) 化合物(56)および化合物(25')を用いて、製法7-1の(2)と同様にしてアミド縮合することにより、化合物(57)を得ることができる。
- (2) 化合物(57)を塩基の存在下、プロモ酢酸エチル等のハロ酢酸エチルでアミド基をアルキル化することにより、化合物(58)を得ることができる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは水素化ナトリウムである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランである。

反応温度は、通常-10～200°Cであり、好ましくは0～100°Cである。
反応時間は、通常15分間～48時間であり、好ましくは1～8時間である。

(3) 化合物(58)を用い、常法によるニトロ基の還元反応の後、環化反応を行うことにより化合物(I-22)を得ることができる。

環化は、酸の存在下で行い、酸としては、例えば、塩化アルミニウム、塩化スズ、塩化亜鉛、塩化銅、臭化銅、塩化鉄、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル、四塩化チタン等のルイス酸；塩酸、硫酸、硝酸等の鉱酸；トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸等が挙げられ、好ましくはp-トルエンスルホン酸である。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはトルエンである。

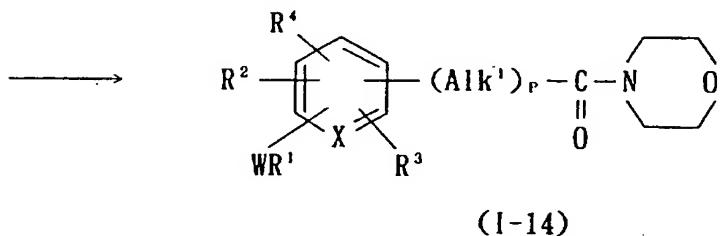
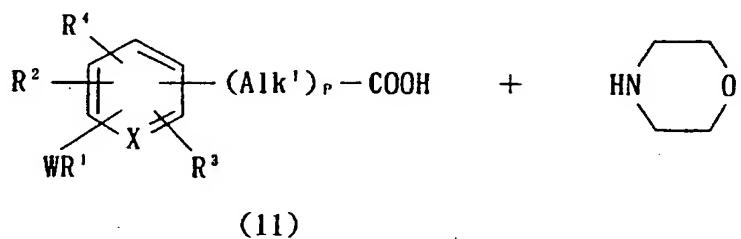
反応温度は、通常0～200°Cであり、好ましくは60～120°Cである。反

応時間は、通常3～48時間であり、好ましくは6～12時間である。

製法8：式(I)において $r=0$, $q=1$ かつ $Y=-CONR^{10}$ —または $-CH_2NR^{10}$ —で、Rと R^{10} が隣接する窒素原子と一緒にになってヘテロアリールを形成する場合

ここでは、式(I)において、 $r=0$, $q=1$ かつ $Y=-CONR^{10}$ —かつRと R^{10} が隣接する窒素原子と一緒にになってモルホリンを形成する場合について例示する。

本方法は、化合物(11)を活性化されたカルボン酸誘導体とし、適当な溶媒中、適当な塩基の存在下、モルホリンと反応させることにより、化合物(I-14)を得るものである。



[式中、各記号は前記と同義である。]

本方法における活性化されたカルボン酸誘導体、塩基、溶媒、および反応温度、反応時間等の各条件は製法1の場合と同様である。

なお、Rと R^{10} が隣接する窒素原子と一緒にになって他のヘテロアリールを形成する場合の化合物は、原料化合物としてのモルホリンの代わりに、所望のヘテロアリール環を用いる以外は、上記と同様にして合成することができる。

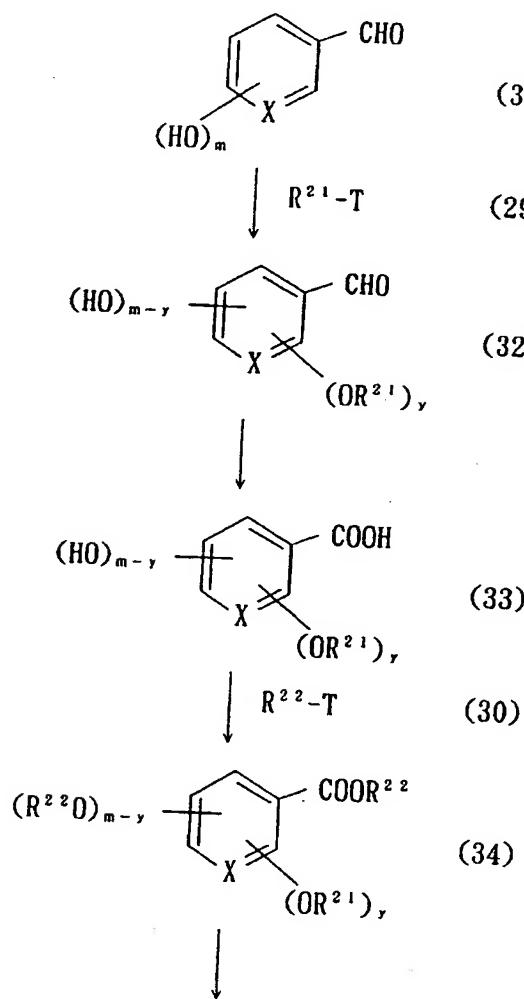
また、 $Y=-CH_2NR^{10}$ —の場合の化合物は、 $Y=-CONR^{10}$ —の場合の

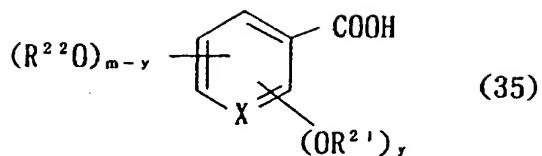
化合物を、製法 4 に準じて還元することにより合成することができる。

以上、製法 1 ~ 8 について説明したが、上記製法において、 R^2 と R^1 が A 環と一緒にになって式 (II) で表される縮合環を形成する場合の化合物は、原料化合物として縮合環を有するものを用いる以外は、上記製法と同様にして合成することができる。

ここで、製法 1 において原料として用いられる化合物(11)は、例えば以下の製法 1 - A ~ 1 - F のようにして得ることができる。

製法 1 - A





(式中、 R^{21} 、 R^{22} はそれぞれ R^1 で示したものと同様の基を示し、Tはハロゲン原子を示し、m、yはそれぞれ1、2または3を示し、 $m - y \geq 0$ である。)

(1) まず、化合物(31)を原料とし、塩基の存在下、化合物(29)で水酸基をエーテル化することにより、化合物(32)を得る。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは炭酸リチウムである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、t-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常-10～200°Cであり、好ましくは0～60°Cである。反応時間は、通常15分間～48時間であり、好ましくは1～8時間である。

(2) 次に、(1)で得られた化合物(32)を酸化反応させることにより、化合物(33)を得る。

用いる酸化剤としては、例えば、 NaClO_2 、 CrO_3 、 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 、 KMnO_4 等が挙げられる。

また、反応助剤として、例えば、 NaHPO_4 、 KHPO_4 、アミレン等を適宜選択して用いることができる。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、酢酸、水等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくは*t*-ブタノールである。

(3) さらに、(2)で得られた化合物(33)を、塩基の存在下、化合物(30)でエーテル化することにより、化合物(34)を得る。

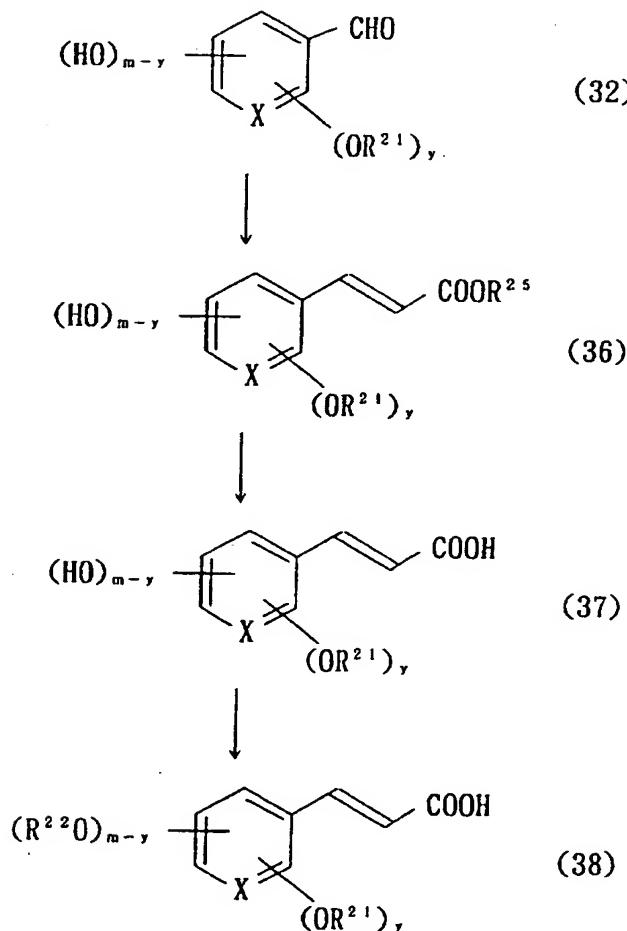
塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常-10～200°Cであり、好ましくは0～60°Cである。反応時間は、通常15分間～48時間であり、好ましくは1～8時間である。

(4) さらに、(3)で得られた化合物(34)を塩基の存在下、加水分解することにより、化合物(35)を得る。

製法 1-B



[式中、 R^{25} は炭素数1～6のアルキルを示し、他の各記号は前記と同義である。]

(1) まず、製法1-A(1)で得られた化合物(32)をウィッティッヒ反応させることにより、化合物(36)を得る。

ウィッティッヒ試薬としては、例えば、メチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート、エチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート等が挙げられ、好ましくはメチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、酢酸、水等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはエーテル系溶媒であり、より好ましくはテトラヒドロフランである。

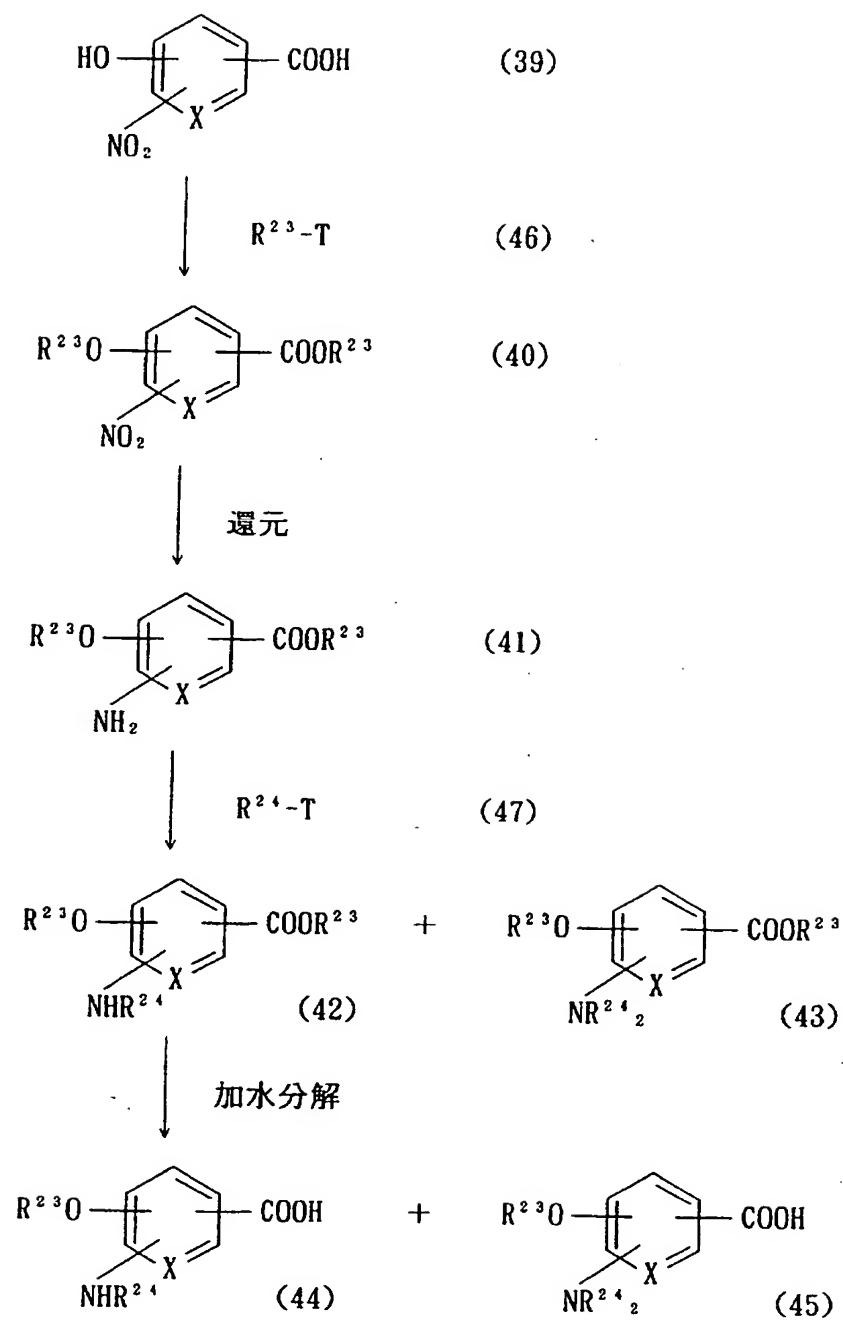
反応温度は、通常0～100°Cであり、好ましくは0～70°Cである。反応時間は、通常15分間～12時間であり、好ましくは30分間～3時間である。

(2) 次に、(1)で得られた化合物(36)を塩基の存在下、加水分解することにより、化合物(37)を得る。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは炭酸リチウムである。

(3) さらに、(2)で得られた化合物(37)を製法1-A(3)、(4)と同様にして反応させ、化合物(38)を得る。

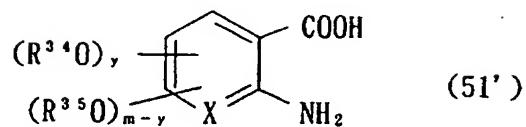
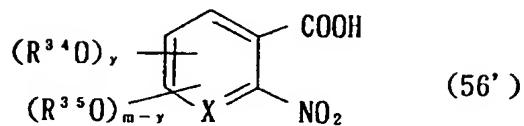
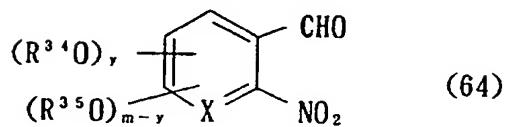
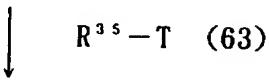
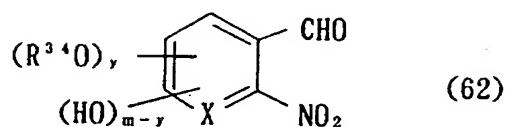
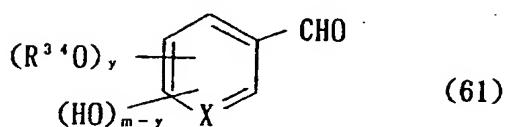
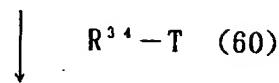
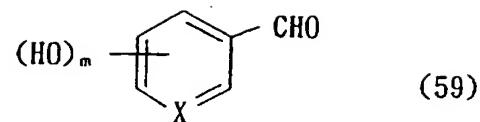
製法1-C



[式中、 R^{23} 、 R^{24} はそれぞれ R^1 で示したものと同様の基を示し、他の各記号は前記と同義である。]

まず、化合物(39)を化合物(46)と反応させ、化合物(40)を得る。次に、化合物(40)を常法により還元し、化合物(41)を得る。さらに、化合物(41)を化合物(47)と反応させ、化合物(42)および化合物(43)を得る。次いで、化合物(42)および化合物(43)を加水分解し、化合物(44)および化合物(45)を得る。

上記反応で用いる試薬、条件等は、製法1-Aで用いたものと同様のものが挙げられる。

製法 1-D

[式中、 R^{34} 、 R^{35} はそれぞれ R^1 で示したものと同様の基を示し、他の各記号は前記と同義である。]

(1) 化合物(59)を原料とし、塩基の存在下、化合物(60)で水酸基をエーテル化することにより化合物(61)を得ることができる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは炭酸リチウムである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、t-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常-10~200°Cであり、好ましくは0~60°Cである。反応時間は、通常15分間~48時間であり、好ましくは1~8時間である。

(2) 化合物(61)を濃硫酸の存在下、発煙硝酸を反応させることにより化合物(62)を得ることができる。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、t-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸、無水酢酸等の酸溶媒等が挙げられ、好ましくは酢酸である。

反応温度は、通常-50～200°Cであり、好ましくは-10～60°Cである。反応時間は、通常15分間～48時間であり、好ましくは1～8時間である。

(3) 化合物(62)を塩基の存在下、化合物(63)で水酸基をエーテル化することにより化合物(64)を得ることができる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、t-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常-10～200°Cであり、好ましくは0～60°Cである。反応時間は、通常15分間～48時間であり、好ましくは1～8時間である。

(4) 化合物(64)を酸化することにより化合物(56')を得ることができる。

用いる酸化剤としては、例えば、NaClO₂、CrO₃、K₂Cr₂O₇、KMnO₄等が挙げられる。

また、反応助剤として、例えば、NaHPO₄、KHPO₄、アミレン等を適宜選択して用いることができる。

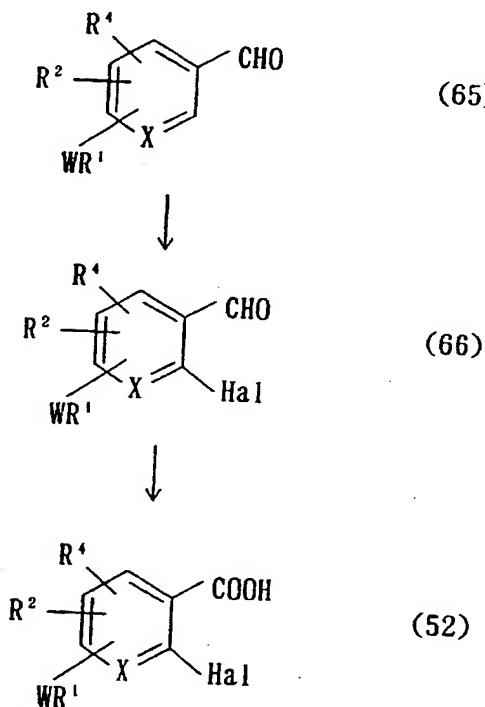
溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-

ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、酢酸、水等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはイソプロピルアルコールまたは*t*-ブタノールである。

反応温度は、通常0～100°Cであり、好ましくは0～30°Cである。反応時間は、通常10分間～6時間であり、好ましくは15分間～3時間である。

(5) 化合物(56')から化合物(51')への還元は、常法により行われる。

製法1-E



[式中、各記号は前記と同義である。]

(1) 製法1-A～1-Dの方法により得られた化合物(65)を適当な溶媒中、または混合溶媒中、ハロゲン化剤と反応させることにより化合物(66)を得ることができる。

適当な溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム、ジオキサン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、水等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはハロゲン系溶媒、またはジオキサンと水との混合溶媒である。

ハロゲン化剤としては、N-ブロモスクシンイミド、臭素等が挙げられる。

反応温度は、通常0～200°Cであり、好ましくは0～60°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは30分間～3時間である。

(2) 化合物(66)を適当な溶媒中、通常行われる酸化反応を行うことにより化合物(52)を得ることができる。

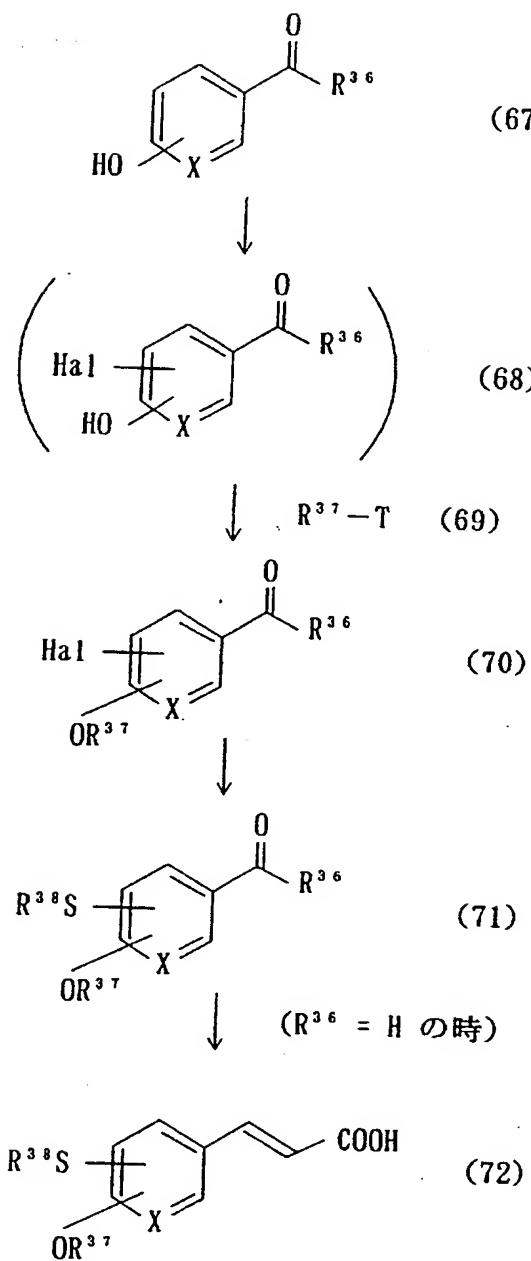
用いる酸化剤としては、例えば、NaClO₂、CrO₃、K₂Cr₂O₇、KMnO₄等が挙げられる。

また、反応助剤として、例えば、NaHPO₄、KHPO₄、アミレン等を適宜選択して用いることができる。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、酢酸、水等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、t-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはt-ブタノールである。

反応温度は、通常-30～100°Cであり、好ましくは0～30°Cである。反応時間は、通常10分間～12時間であり、好ましくは30分間～3時間である。

製法 1-F



[式中、 R^{36} は水酸基または水素原子であり、 R^{37} は R^1 と同じであり、 R^{38} は R^2 と同じである。]

本方法において、カルボニル化合物(67)の置換基OHに隣接した炭素をアルキ

ルチオ化し、化合物(71)または化合物(72)に導くことができる。

この際、置換基OHと結合した炭素に隣接した炭素の反応性を向上させるためにハロゲン化された化合物(68)とし、これを適当な塩基と適当な硫黄化剤を用いることによりチオール体(71)を得ることができる。

なお、アルキルチオ化の際に、化合物(67)のカルボキシル基あるいはカルボニル基は、それぞれオキサゾリジン、イミダゾリジン等で常法により保護される場合もある。これら保護基は反応後、常法によりカルボキシル基あるいはカルボニル基にもどすことが可能である。

(1) 化合物(67)を、適当な溶媒中、ハロゲン化剤と反応させることにより、化合物(68)を得ることができる。

ハロゲン化剤としては、例えば、臭素、N-ブロモスクシンイミド、臭化水素、臭化水素酸、臭化銅等が挙げられる。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、水等の極性溶媒；酢酸、塩酸、硫酸等の酸溶媒等が挙げられ、好ましくは酢酸である。

反応温度は、通常0～200°Cであり、好ましくは0～60°Cである。反応時間は、通常10分間～18時間であり、好ましくは30分間～3時間である。

(2) 化合物(68)と化合物(69)を用いて、製法1-Aの(1)と同様にして化合物(70)を得ることができる。

(3) 化合物(70)を適当な溶媒中、塩基の存在下、硫黄化剤を用いてアルキルチオ化合物(71)を得ることができる。

用いられる塩基としては、例えば、LDA、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、LiHMDS、NaHMDS、KHMDs、水

素化ナトリウム、水素化カリウム、EtMgBr、(i-Pr)₂NMgBr等が挙げられ、好ましくはn-ブチルリチウムである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくはエーテル系溶媒であり、より好ましくはテトラヒドロフランである。

硫黄化剤としては、例えば、n-アルキルジスルフィド等が挙げられる。これを用いて、所望のn-アルキル（炭素数1～7）チオ化を行うことができる。

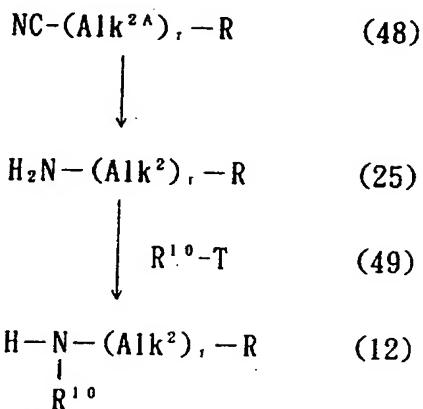
反応温度は、通常-100～50°Cであり、好ましくは-78～30°Cである。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～6時間である。

(4) 化合物(71)がアルデヒド誘導体（R^{3,6}が水素原子）の場合は、製法1-Bと同様にして化合物(72)を得ることができる。

このように上記製法1-A～1-Fに準じて、任意の置換基を有する化合物(1)を得ることができる。

製法1-G

製法1において原料として用いられる化合物(12)は、例えば以下のようにして得ることができる。



[式中、 $\text{Alk}^{2\wedge}$ は Alk^2 より炭素数が1つ少ないものを示し、他の各記号は前記と同義である。]

(1) まず、化合物(48)を適當な還元剤を用いて還元し、化合物(25)を得る。

還元剤としては、例えば、 BH_3 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 、 LiBH_4 、 NaBH_4 、 KBH_4 、 NaBH_3OH 、 LiAlH_4 等が挙げられ、好ましくは LiAlH_4 である。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくはエーテル系溶媒であり、より好ましくはテトラヒドロフランである。

反応温度は、通常 $-30 \sim 100^\circ\text{C}$ であり、好ましくは $0 \sim 80^\circ\text{C}$ である。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～6時間である。

(2) さらに、(1)で得られた化合物(25)と、化合物(49)を塩基の存在下、反応させることにより、化合物(12)を得る。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミ

ドである。

反応温度は、通常 0～150°C であり、好ましくは 20～100°C である。反応時間は、通常 1～48 時間であり、好ましくは 3～24 時間である。

上記のようにして製造された化合物 (I) は、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、クロマトグラフィー等の公知の手段により、分離精製することができる。

また、化合物 (I) の医薬上許容される塩、および化合物 (I) の各種異性体は、従来公知の方法により製造することができる。

化合物 (I) およびその医薬上許容される塩は、哺乳動物に対し、カンナビノイドレセプターが関与することが知られている医用領域、特に末梢細胞系組織が関与する医用領域（免疫疾患、各種炎症、アレルギー性疾患、腎炎等）において医薬的効果を示す。

つまり、化合物 (I) およびその医薬上許容される塩は、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用し、中枢系の副作用が少なく、かつ優れた免疫調節作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用、腎炎治療効果を有する。

よって、化合物 (I) およびその医薬上許容される塩は、カンナビノイドレセプター（特に末梢型カンナビノイドレセプター）作動薬および拮抗薬、免疫調節剤、自己免疫疾患治療剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、腎炎治療剤として有用である。

化合物 (I) またはその医薬上許容される塩を医薬製剤として用いる場合には、通常、それ自体公知の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、增量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノールまたはベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリニアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トロ

ーチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、経口または非経口的に投与することができる。

投与量は、疾患の種類および程度、投与する化合物並びに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得る。経口投与の場合、通常、成人1日当たり化合物(I) 0.1~1000mg、好ましくは1~300mgを、1~数回にわけて投与する。

以下、実施例により本発明を具体的に述べるが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

参考例1

4-メトキシトルエン(100ml、0.793mol)と塩化メチレン(300ml)を混合し、この溶液を0℃まで冷却した後に塩化アルミニウム(190.3g、1.44mol)を加えた。この溶液にヘプタノイルクロリド(123ml、0.8mol)を2時間かけて滴下した後に反応溶液を室温まで昇温、そのまま2時間攪拌した。この反応溶液を水(400g)に向かって注いで反応を停止し、水層をクロロホルム(300ml)で抽出した。有機層を合わせて水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水(各100ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を蒸留(120pa、125~140℃)して精製することにより1-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ヘプタン-1-オン(127.8g、77%)を無色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDC13) δ : 12.2(1H, s), 7.53(1H, s),
7.26(1H, d, J=8.47Hz), 6.88(1H, d, J=8.47Hz), 2.96(2H, t, J=7.31Hz),
1.79-1.67(2H, m), 1.47-1.25(6H, m), 0.90(3H, t, J=6.90Hz).

FABMS(m/z) : 235[M⁺ H⁺] (10), 221(100), 202(40).

IR(Neat, cm⁻¹) : 3500-3100, 1642.

参考例2

1-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ヘプタン-1-オン(127g、

0. 61 mol)、2. 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (250 ml) およびエタノール (250 ml) を混合し、この溶液を 0 °Cまで冷却した後にジメチル硫酸 (60 ml) を加えて 2 時間加熱還流した。さらに、ジメチル硫酸 (40 ml) および 2. 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (170 ml) を加えて 2 時間加熱還流した後に反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をエーテル (200 ml) で 2 回抽出した後、有機層を合わせて 2. 5 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水 (各 100 ml) で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン／酢酸エチル = 95/5) を用いて精製することにより 1-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ヘプタン-1-オン (82 g、57%) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.42(1H, s), 7.22(1H, d, J=8.42Hz), 6.83(1H, d, J=8.42Hz), 3.84(3H, s), 2.93(2H, t, J=7.56Hz), 2.28(3H, s), 1.70-1.59(2H, m), 1.45-1.20(6H, m), 0.87(3H, t, J=6.2Hz).

参考例 3

1-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ヘプタン-1-オン (81.6 g、0.348 mol)、クロロ酢酸エチル (64 g、0.522 mol) およびベンゼン (100 ml) を混合し、この溶液を 0 °Cまで冷却した後にカリウム-t-ブトキシド (58.6 g、0.522 mol) を加えて室温で 0.5 時間攪拌した。再びこの溶液を 0 °Cまで冷却した後にクロロ酢酸エチル (32 g、0.261 mol) およびカリウム-t-ブトキシド (29.3 g、0.261 mol) を加えて室温で 0.5 時間攪拌した後に反応溶液を水 (200 g) に向かって注ぐことにより反応を停止した。水層をトルエン (120 ml) で 3 回抽出した後、有機層を水、酢酸水溶液 (水／酢酸 = 50/1) および水 (各 100 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣にエタノール (90 ml) および、あらかじめナトリウム (13.1 g、0.567 mol) とエタノール (260 ml) から調製したナトリウ

ムエトキシドを加えて室温で1.5時間攪拌した。この反応溶液に水(17ml)を加えて0.5時間攪拌した後、エタノールを減圧留去し、水(350ml)および濃塩酸(63ml)を加えて1.5時間加熱還流した。水層をエーテル(200ml)で3回抽出した後、有機層を合わせて水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水(各100ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を減圧蒸留(450pa、155~160°C)することにより2-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)オクタナール(64.5g、74.6%)を無色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 9.65(1H, s), 7.06(1H, d, J=8.32Hz), 6.88(1H, s), 6.80(1H, d, J=8.32Hz), 3.79(3H, s), 3.74(2H, t, J=8.46Hz), 2.29(3H, s), 2.17-2.00(1H, m), 1.75-1.60(1H, m), 1.45-1.20(8H, m), 0.87(3H, t, J=6.78Hz).

FABMS(m/z): 249[M⁺ H⁺] (80), 219(60).

参考例4

2-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)オクタナール(63.8g、0.257mol)、ヨウ化メチル(160ml、2.57mol)およびベンゼン(300ml)を混合し、この溶液を-5°Cまで冷却した後にカリウム-t-ブトキシド(31.3g、0.279mol)を反応溶液が0°Cを越えないように加えて-2°Cで0.5時間攪拌した。この反応溶液を氷水(200ml)に向かって注ぐことにより反応を停止し、水層をエーテル(150ml)で2回抽出した後、有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣にメタノール(400ml)、セミカルバジド塩酸塩(28.6g、0.257mol)の水溶液(110ml)およびピリジン(20.4ml、0.257mol)を加えて室温で0.75時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、ヘキサンで洗浄し、この結晶を乾燥することにより2-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)オクタナールセミカルバジド(64.7g、79%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.97(1H, s), 7.32(1H, s), 7.00(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.22Hz), 6.73(1H, d, J=8.22Hz), 5.10(2H, bs), 3.71(3H, s), 2.26(3H, s), 2.08-1.93(1H, m), 1.84-1.72(1H, m), 1.42(3H, s), 1.28-0.9(8H, m), 0.82(3H, t, J=6.66Hz).

参考例 5

2-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)オクタナールセミカルバジド (6.7 g, 0.203 mol)、カリウム-t-ブトキシド (47.8 g, 0.43 mol) およびキシレン (600 ml) を混合し、この溶液を2.5時間加熱還流した。この反応溶液を氷水 (200 ml) に向かって注ぐことにより反応を停止し、水層をトルエン (120 ml) で3回抽出した後、有機層を飽和食塩水 (100 ml) で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) を用いて精製することにより 2-(1,1-ジメチルヘプチル)-1-メトキシ-4-メチルベンゼンをキシレンとの混合物として得た (51 g, overweight)。これをこのまま次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.99(1H, s), 6.97(1H, d, J=8.03Hz), 6.75(1H, d, J=8.03Hz), 3.78(3H, s), 2.28(3H, s), 1.82-1.73(2H, m), 1.31(6H, s), 1.25-1.13(6H, m), 1.05-0.91(2H, m), 0.84(3H, t, J=5.68Hz).

参考例 6

2-(1,1-ジメチルヘプチル)-1-メトキシ-4-メチルベンゼン (キシレンとの混合物: 51 g, 0.203 mol として計算)、N-ブロモスクシンイミド (38.4 g, 0.215 mol)、ベンゾイルペルオキシド (0.97 g, 4 mmol) および四塩化炭素 (500 ml) を混合し、この溶液を3.5時間加熱還流した。さらにN-ブロモスクシンイミド (2.1 g, 12 mmol) を加えて0.5時間加熱還流した後、N-ブロモスクシンイミド (36 g, 0.2 mol) を加えてこの反応溶液を2時間加熱還流した。結晶を濾過して得られた母液を飽和食塩水 (100 ml) で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで

乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝20/1）を用いて精製することにより3-(1,1-ジメチルヘプチル)-4-メトキシベンズアルデヒド(33.4g、2 steps 50%)を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDC13) δ : 9.87(1H, s), 7.77(1H, s),
7.74(1H, d, J=8.32Hz), 6.96(1H, d, J=8.32Hz), 3.91(3H, s),
1.83-1.70(2H, m), 1.37(6H, s), 1.35-1.06(6H, m), 1.04-0.85(2H, m),
0.83(3H, t, J=6.74Hz).

FABMS(m/z) : 263[M⁺ H⁺] (100), 247(95), 163(50).

参考例7

3-(1,1-ジメチルヘプチル)-4-メトキシベンズアルデヒド(13g、49.5mmol)、t-ブタノール(65ml)および2-メチル-2-ブテン(35.2ml、33.2mmol)を混合し、この溶液に亜塩素酸ナトリウム(7.37g、64.4mmol)、リン酸二水素ナトリウム(7.73g、64.4mmol)および水(50ml)を混合して調製した溶液を滴下し、室温で12時間攪拌した。1N水酸化ナトリウム溶液(100ml)を加えてt-ブタノールを減圧留去した後に濃塩酸を加えて酸性にし、水層を酢酸エチル(50ml)で3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン／酢酸エチル=5/1~2/1)を用いて精製することにより3-(1,1-ジメチルヘプチル)-4-メトキシ-安息香酸(10.7g、77%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDC13) δ : 7.98(1H, d, J=2.15Hz),
7.97(1H, dd, J=9.12, 2.15Hz), 6.89(1H, d, J=9.12Hz), 3.89(3H, s),
1.83-1.74(2H, m), 1.36(6H, s), 1.24-1.10(6H, m), 1.00-0.94(2H, m),
0.83(3H, t, J=6.49Hz).

FABMS(m/z) : 279[M⁺ H⁺] (65), 261(70), 193(100).

参考例 8

3-(1,1-ジメチルヘプチル)-4-メトキシベンズアルデヒド(1.5 g、5.39 mmol)、メタノール(25 ml)、メチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセタート(3.24 g、9.7 mmol)を混合し、この溶液を7時間加熱還流した。飽和食塩水を加えて反応を停止、水層を酢酸エチル(10 ml)で3回抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~10/1)を用いて精製することにより3-[3-(1,1-ジメチルヘプチル)-4-メトキシフェニル]桂皮酸メチルエステル(0.80 g、47%)を無色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDC13) δ: 7.65(1H, d, J=16Hz), 7.39(1H, s), 7.37(1H, d, J=9.0Hz), 6.85(1H, d, J=9.0Hz), 6.30(1H, d, J=16Hz), 3.85(3H, s), 3.79(3H, s), 1.84-1.73(2H, m), 1.34(6H, s), 1.28-1.12(6H, m), 1.01-0.85(2H, m), 0.83(3H, t, J=6.45Hz).

FABMS(m/z): 319[M⁺ H⁺] (55), 287(65), 233(100).

参考例 9

3-[3-(1,1-ジメチルヘプチル)-4-メトキシフェニル]桂皮酸メチルエステル(334.5 mg、1.05 mmol)、メタノール(4 ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液(1.2 ml、1.2 mmol)を混合し、この溶液を1時間加熱還流した。メタノールを減圧留去した後、濃塩酸0.3 mlおよび飽和食塩水(5 ml)を加え、水層を酢酸エチル(5 ml)で4回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(5 ml)で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後減圧濃縮して、得られた結晶をヘキサンで洗浄することにより3-[3-(1,1-ジメチルヘプチル)-4-メトキシフェニル]桂皮酸(0.33 g、quant.)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDC13) δ: 7.75(1H, d, J=15.9Hz), 7.44-7.38(2H, m), 6.86(1H, d, J=6.45Hz), 6.32(1H, d, J=15.9Hz), 3.86(3H, s),

1.82-1.73(2H, m), 1.34(6H, s), 1.27-1.10(6H, m), 1.00-0.87(2H, m), 0.84(3H, t, J=6.45Hz).

参考例 10

窒素置換した反応容器に 3 - [3 - (1, 1-ジメチルヘプチル) - 4 - メトキシフェニル] 桂皮酸 (600 mg、2.16 mmol)、塩化メチレン (6 ml) を混合し、この溶液を 0 °Cまで冷却した。この溶液に三臭化ホウ素 (0.82 ml、8.64 mmol) の塩化メチレン溶液 (4 ml) を滴下し、室温で 20 時間攪拌した。さらに三臭化ホウ素 (0.82 ml、8.64 mmol) の塩化メチレン溶液 (5 ml) を滴下し、室温で 18 時間攪拌した。この反応溶液を水 (20 ml) に向かって注いで反応停止、エーテル (20 ml) を加えて有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) で 3 回抽出、濃塩酸を加えて酸性にした水層を酢酸エチル (40 ml) で 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (20 ml) で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 ~ 1/2) を用いて精製することにより 3 - (1, 1-ジメチルヘプチル) - 4 H-ヒドロキシ安息香酸 (457 mg、80%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.00(1H, s), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 6.72(1H, d, J=8.4Hz), 5.85-5.28(1H, bs), 1.87-1.77(2H, m), 1.40(6H, s), 1.30-1.14(6H, m), 1.07-0.93(2H, m), 0.83(3H, t, J=6.8Hz).

FABMS (m/z) : 265[M⁺ H⁺] (100), 247(40), 179(60).

参考例 11

クロム酸 (105.4 mg、1.05 mmol、1.2 eq) を酢酸 (2 ml) に溶解し、氷冷下、3 - (1, 1-ジメチルヘプチル) ベンズアルデヒド (205 mg、0.878 mmol) の酢酸 (2 ml) 溶液を加えて 2 分間攪拌した。更に室温で 30 分間攪拌させた後に濃硫酸を 2 滴加え、3 時間攪拌した。この反応溶液に水 (10 ml) を加え、酢酸エチル (10 ml) で 2 回抽出した。有

機層をあわせて飽和食塩水(20ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)を用いて精製することにより、3-(1,1-ジメチルヘプチル)安息香酸(205mg、99.0%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 8.08(1H, s), 7.92(1H, d, J=7.7Hz), 7.58(1H, d, J=7.7Hz), 7.39(1H, t, J=7.7Hz), 1.7-1.5(2H, m), 1.33(3H, s), 1.4-1.1(6H, m), 1.1-1.0(2H, m), 7.58(3H, t, J=6.7Hz).

FABMS(m/z): 249[M⁺ H⁺] (100), 163(80).

IR(Neat, cm⁻¹): 2927, 1689.

参考例 1 2

アルゴン置換した反応容器に2-メチル-[1,4]-ナフトキノン(5g、29mmol)、エーテル(200ml)を混合し、この溶液を-10℃まで冷却した。この溶液に水素化リチウムアルミニウム(LAH)(1.0g、26.3mmol)とエーテルの懸濁液(40ml)を40分かけて滴下し、室温で0.5時間攪拌した。この反応溶液に1N塩酸(100ml)を滴下することにより反応停止、水層を酢酸エチル(100ml)で2回抽出し、有機層をあわせて飽和食塩水(50ml)で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)で3回、飽和食塩水(50ml)で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣に水(10ml)および濃塩酸(10ml)を加えて2時間加熱還流した。この反応溶液に水(50ml)を加えた後、水層をエーテル(50ml)で2回抽出、有機層を水(30ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)で2回、飽和食塩水(30ml)で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=30/1~10/1)を用いて精製することにより3-メチルナフタレン-1-オールを構造未確認の化合物を含む混合物として得た。このものをこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

参考例 1 3

アルゴン置換した反応容器に 3 - メチルナフタレン - 1 - オールの粗生成物、ジメチルホルムアミド (DMF) (20 ml) 、炭酸カリウム (3 g、21.7 mmol) およびペンチルプロミド (4.0 ml、32.3 mmol) を混合し、この溶液を 90 °C で 3 時間攪拌した。DMF を減圧留去した後、水 (20 ml) を加えて水層を酢酸エチル (20 ml) で 3 回抽出、有機層を飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 ~ 50 / 1) を用いて精製することにより 3 - メチル - 1 - ペンチルオキシナフタレン (827 mg、3 steps 12 %) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.23(1H, d, J=8.07Hz),
7.69(1H, d, J=8.07Hz), 7.48-7.36(2H, m), 7.19(1H, s), 6.65(1H, s),
4.13(2H, t, J=6.42Hz), 2.49(3H, s), 1.98-1.87(2H, m), 1.53-1.37(4H, m),
0.98(3H, t, J=7.19Hz).

参考例 1 4

3 - メチル - 1 - ペンチルオキシナフタレンの粗生成物、四塩化炭素 (15 ml) および N - ブロモスクシンイミド (2.11 g、11.9 mmol) を混合し、ベンゾイルペルオキシド (72.7 mg、0.3 mmol) の四塩化炭素溶液 (3 ml) を加えた後、この溶液を 100 °C で 4 時間攪拌した。結晶を濾別後、母液を飽和食塩水 (20 ml) で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 25 / 1) を用いて精製することにより 1 - ブロモ - 2 - ジブロモメチル - 4 - ペンチルオキシナフタレン (1.16 g、69 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.35-8.25(2H, m), 7.73-7.57(2H, m),
7.55(1H, s), 7.42(1H, s), 4.31(2H, t, J=6.41Hz), 2.10-1.97(2H, m),
1.82-1.45(4H, m), 1.04(3H, t, J=7.19Hz).

FABMS (m/z) : 466[M⁺ H⁺] (20), 385(100), 315(40).

参考例 15

1-ブロモ-2-ジブロモメチル-4-ペンチルオキシナフタレン (1. 13 g、2. 43 mmol)、酢酸 (8 ml) および酢酸ナトリウム (0. 8 g、9. 72 mmol) を混合し、この溶液を4時間加熱還流した。酢酸を減圧留去した後、水 (5 ml) を加えて水層を酢酸エチル (20 ml) で2回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水 (10 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml)、飽和食塩水 (10 ml) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 25/1) を用いて精製することにより 1-ブロモ-4-ペンチルオキシナフタレン-2-カルボアルデヒド (0. 647 g、83%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 10.64(1H, s), 8.50-8.42(1H, m), 8.38-8.30(1H, m), 7.75-7.62(2H, m), 7.27(1H, s), 4.20(2H, t, J=6.5Hz), 2.00-1.88(2H, m), 1.60-1.36(4H, m), 0.97(3H, t, J=7.2Hz).

FABMS (m/z) : 322[M⁺ H⁺] (100), 251(65), 144(40).

参考例 16

1-ブロモ-4-ペンチルオキシナフタレン-2-カルボアルデヒド (0. 77 g、2. 4 mmol)、t-ブタノール (4. 8 ml)、2-メチル-2-ブテン (1. 71 ml、16. 1 mmol) を混合し、この溶液に亜塩素酸ナトリウム (360 mg、3. 12 mmol)、リン酸二水素ナトリウム (374 mg、3. 12 mmol) および水 (2. 4 ml) を混合して調製した溶液を滴下し、室温で16. 5時間攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加えてt-ブタノールを減圧留去した後に、濃塩酸を加えて酸性にし、飽和食塩水 (5 ml) を加えた後に水層を酢酸エチル (10 ml) で3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を酢酸エチルから再結晶することにより 1-ブロモ-4-ペンチルオキシナフタ

レン-2-カルボン酸（619mg、76%）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.47(1H, d, J=8.4Hz),
8.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.72-7.58(2H, m), 7.24(1H, s),
4.18(2H, t, J=6.48Hz), 1.62-1.37(6H, m), 0.97(3H, t, J=7.2Hz).
FABMS (m/z) : 338[M⁺ H⁺] (90), 339(70), 268(50).

参考例 17

アルゴン置換した反応容器に1-ブロモ-4-ペンチルオキシナフタレン-2-カルボン酸（400mg、1.19mmol）とテトラヒドロフラン（THF）（3ml）を混合し、この溶液を-78°Cに冷却した後、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.6M）を1.63ml（2.61mmol）加え1時間攪拌した。水（0.5ml）および飽和食塩水（2ml）を加えた後に水層を酢酸エチル（5ml）で4回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/2）を用いて精製することにより、4-ペンチルオキシナフタレン-2-カルボン酸（149.6mg、49%）を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.32(1H, d, J=7.47Hz), 8.31(1H, s),
7.93(1H, d, J=7.47Hz), 7.68-7.52(2H, m), 7.42(1H, s),
4.23(2H, t, J=6.48Hz), 2.04-1.90(2H, m), 1.65-1.39(4H, m),
0.98(3H, t, J=7.2Hz).

FABMS (m/z) : 259[M⁺ H⁺] (50), 258(100), 188(70).

参考例 18

1-ブロモ-4-ペンチルオキシナフタレン-2-カルボアルデヒド（0.644g、2.0mmol）、THF（5ml）およびメチル（トリフェニルホスホラニリデン）アセタート（1.0g、3.0mmol）を混合し、この溶液を4時間加熱還流した。THFを減圧留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=25/1）を用いて精製することにより3-（

1-ブロモ-4-ペンチルオキシナフタレン-2-イル) 桂皮酸メチルエステル (5.92 mg、7.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.38(1H, d, J=15.9Hz),
8.34(1H, d, J=8.0Hz), 8.27(1H, d, J=8.0Hz), 7.67-7.52(2H, m),
6.94(1H, s), 6.45(1H, d, J=15.9Hz), 4.15(2H, t, J=6.44Hz), 3.86(3H, s),
2.03-1.90(2H, m), 1.64-1.30(4H, m), 0.97(3H, t, J=7.17Hz).
FABMS (m/z) : 378[M⁺ H⁺] (100), 379(60), 226(60).

参考例 19

3-(1-ブロモ-4-ペンチルオキシナフタレン-2-イル) 桂皮酸メチルエステル (5.88 mg、1.56 mmol)、エタノール (4 ml) および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を混合し、この溶液を 1 時間加熱還流した。エタノールを減圧留去した後、濃塩酸を加えて反応溶液を酸性にした。THF (5 ml) および酢酸エチル (20 ml) を加えて析出した結晶を溶解させて有機層を分離した後、水層を酢酸エチル (20 ml) で 2 回抽出、有機層を合わせて飽和食塩水 (20 ml) で 3 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をヘキサンで洗浄して精製することにより 3-(1-ブロモ-4-ペンチルオキシナフタレン-2-イル) 桂皮酸 (5.40 mg、9.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 12.6(1H, bs), 8.26(1H, d, J=7.76Hz),
8.22(1H, d, J=7.76Hz), 7.03(2H, d, J=8.4Hz), 8.15(1H, d, J=15.8Hz),
7.75-7.60(2H, m), 7.34(1H, s), 6.84(1H, d, J=15.8Hz),
4.27(2H, t, J=6.41Hz), 1.93-1.80(2H, m), 1.59-1.33(4H, m),
0.93(3H, t, J=7.15Hz).

FABMS (m/z) : 364[M⁺ H⁺] (20), 169(100).

参考例 20

アルゴン置換した反応容器に 3-(1-ブロモ-4-ペンチルオキシナフタレン-2-イル) 桂皮酸 (1.00 mg、0.275 mmol) と THF (2 ml)

を混合し、この溶液を-78°Cに冷却した後、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6M)を0.38ml(0.6mmol)加え1時間攪拌した。水(1ml)および濃塩酸を加え、この溶液を酸性(pH=1)にした後、水層を酢酸エチル(5ml)で4回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(5ml)で3回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)を用いて精製することにより、3-(4-ペンチルオキシナフタレン-2-イル)桂皮酸(4.6.2mg、59%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 12.4(1H, bs), 8.16-8.10(1H, m), 7.91-7.86(1H, m), 7.71(1H, s), 7.69(1H, d, J=15.9Hz), 7.59-7.50(2H, m), 7.28(1H, s), 6.70(1H, d, J=15.9Hz), 4.23(2H, t, J=6.42Hz), 1.94-1.8(2H, m), 1.60-1.35(4H, m), 0.93(3H, t, J=7.16Hz).
FABMS(m/z): 285[M⁺ H⁺] (10), 284(300), 169(100).

参考例21

2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸(15.66g、93mmol)、DMF(200ml)、炭酸カリウム(51.4g、372mmol)およびペンチルプロミド(29ml、233mmol)を混合し、この溶液を90°Cで1時間攪拌した。DMFを減圧留去した後、水(100ml)を加えて水層を酢酸エチル(150ml)で3回抽出、有機層を合わせて飽和食塩水(70ml)で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液(70ml)およびエタノール(70ml)を加えて1時間加熱還流した。さらに1N水酸化ナトリウム水溶液(70ml)およびエタノール(70ml)を加えて2時間加熱還流した後エタノールを減圧留去、濃塩酸を加えてこの溶液を酸性にした後、水層を酢酸エチル(100ml)で3回抽出、有機層を合わせて飽和食塩水(100ml)で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1)を

用いて精製することにより 3-メトキシ-2-ペンチルオキシ安息香酸 (20.5 g、97%) を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.22(1H, d, J=7.35Hz), 7.20-7.09(2H, m), 4.26(2H, t, J=6.96Hz), 3.91(3H, s), 1.90-1.79(2H, m), 1.50-1.30(4H, m), 0.92(3H, t, J=7.0Hz).

参考例 2 2

3-メトキシ-2-ペンチルオキシ安息香酸 (1.5 g、6.3 mmol)、メタノール (10 ml) および濃硫酸 1 滴を混合し、この溶液を 7 時間加熱還流した。メタノールを減圧留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えて水層を酢酸エチル (20 ml) で 2 回抽出、有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) で 2 回、飽和食塩水 (5 ml) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣にアルゴン気流下 THF (15 ml) を加えて 0°C に冷却し、この溶液に LAH (0.49 g、13 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。この反応溶液に水 (0.4 ml)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.4 ml) および水 (1.2 ml) を順次滴下し、エーテル (60 ml) を加えて 1 時間激しく攪拌した後、無機塩を濾別後減圧濃縮することにより (3-メトキシ-2-ペンチルオキシフェニル) メタノールの粗生成物を得た。このものを精製することなく次の反応に用いた。

参考例 2 3

(3-メトキシ-2-ペンチルオキシフェニル) メタノールの粗生成物 (1.2 g)、ジメチルスルホキシド (DMSO) (25 ml) およびトリエチルアミン (6.72 ml、48.2 mmol) を混合し、この溶液を 0°C に冷却した後、三酸化硫黄-ピリジン複合体 (2.56 g、16.1 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、反応溶液を水に注いで反応停止、水層を酢酸エチル (30 ml) で 3 回抽出した。有機層を合わせて 2 N 塩酸 (30 ml)、水 (30 ml) および飽和食塩水 (30 ml) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー

(ヘキサン／酢酸エチル=1.5/1～1.0/1)を用いて精製することにより3-メトキシ-2-ペンチルオキシベンズアルデヒド(1.16g、3 steps 83%)を無色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDC13) δ: 7.42(1H, d, J=6.69Hz),
7.20-7.09(3H, m, involving a singlet at 7.13), 4.12(2H, t, J=6.73Hz),
3.89(3H, s), 1.90-1.75(2H, m), 1.52-1.32(4H, m), 0.93(3H, t, J=7.08Hz).
FABMS(m/z): 223[M⁺ H⁺] (60), 164(20).

参考例24

3-メトキシ-2-ペンチルオキシベンズアルデヒド(1.15g、5.17mmol)、THF(20ml)およびメチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセタート(3.34g、10mmol)を混合し、この溶液を4時間加熱還流した。THFを減圧留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル=3/1)を用いて精製することにより3-(3-メトキシ-2-ペンチルオキシフェニル)桂皮酸メチルエステル(1.48g、over weight)を無色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDC13) δ: 7.35(1H, d, J=2.0Hz),
7.15(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 7.03(2H, d, J=8.4Hz),
6.80(2H, d, J=8.4Hz), 6.80(1H, d, J=8.3Hz), 6.62(1H, bs),
6.19(1H, t, J=12.9Hz), 3.98(2H, t, J=6.9Hz), 3.86(3H, s),
3.64(2H, q, J=6.9Hz), 2.82(2H, t, J=6.9Hz), 1.9-1.7(2H, m),
1.5-1.3(4H, m), 0.90(3H, t, J=7.0Hz).
FABMS(m/z): 358[M⁺ H⁺] (100), 221(80), 154(60).

参考例25

3-(3-メトキシ-2-ペンチルオキシフェニル)桂皮酸メチルエステル(1.47g、5.28mmol)、エタノール(10ml)および1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を混合し、この溶液を0.5時間加熱還流した。エタノールを減圧留去した後に濃塩酸を加えて酸性(pH=1)にすることにより

析出した結晶を酢酸エチル（20ml）で3回抽出、有機層を合わせて飽和食塩水（20ml）で3回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をエタノールから再結晶して精製することにより3-(3-メトキシ-2-ペンチルオキシフェニル)桂皮酸（1.09g、78%）を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.16(1H, d, J=16.2Hz),
7.19(1H, d, J=7.99Hz), 7.06(1H, d, J=7.99Hz), 6.95(1H, d, J=7.99Hz),
6.48(1H, d, J=16.2Hz), 3.99(2H, t, J=6.88Hz), 3.87(3H, s),
1.89-1.75(2H, m), 1.57-1.35(4H, m), 0.94(3H, t, J=7.14Hz).
FABMS (m/z) : 265[M⁺ H⁺] (40), 264(70), 177(100).

参考例 26

アルゴン置換した反応容器に2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸（7.15g、30mmol）、トルエン（60ml）、トリエチルアミン（4.6ml、33mmol）およびアジ化ジフェニルホスホリル（7.11ml、33mmol）を混合し、この溶液を室温で1時間攪拌した後に、45℃から100℃まで昇温しながら2.5時間攪拌した。ベンジルアルコール（3.41ml、33mmol）を加えて2時間加熱還流した後、この反応溶液に氷水（60ml）を加えて反応停止、水層を酢酸エチル（50ml）で3回抽出、有機層を合わせて飽和食塩水（50ml）で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=9/1）を用いて精製することにより、(3-メトキシ-2-ペンチルオキシフェニル)カルバミン酸ベンジルエステル（8.41g、82%）を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.73(1H, d, J=8.1Hz), 7.42-7.31(6H, m),
7.01(1H, t, J=8.4Hz), 7.01(1H, d, J=8.4Hz), 5.21(2H, s),
3.99(2H, t, J=6.8Hz), 3.84(3H, s), 1.80-1.67(2H, m), 1.5-1.3(4H, m),
0.90(3H, t, J=7.1Hz).

FABMS (m/z) : 344[M⁺ H⁺] (45), 343(100), 300(65).

参考例 2 7

(3-メトキシ-2-ペンチルオキシフェニル)カルバミン酸ベンジルエステル (2 g, 5.82 mmol)、エタノール (50 ml) および 10% パラジウム-炭素触媒 (160 mg) を混合し、この溶液を水素気流下室温で 4.5 時間攪拌した。パラジウム-炭素触媒を濾別した後エタノールを減圧留去し、得られた残渣にエタノール (10 ml) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル (1.29 ml, 6.4 mmol) を加えてこの溶液を 2 時間加熱還流した。エタノールを減圧留去した後、得られた残渣に流動パラフィン (10 ml) を加え、250°C で 1 時間攪拌し、室温まで冷却した後に褐色油状物質を流動パラフィンと分離し、この褐色油状物質に酢酸エチル (3 ml) およびヘキサン (10 ml) を加えて攪拌することにより得られる結晶をヘキサン、エーテルで洗浄して精製することにより、7-メトキシ-4-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル (5.89 mg, 3 steps 30%) を淡茶色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.15(1H, bs), 8.55(1H, s), 8.12(1H, d, J=9.1Hz), 7.03(1H, d, J=9.1Hz), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 4.17(2H, t, J=6.9Hz), 3.96(3H, s), 1.85-1.69(2H, m), 1.50-1.32(7H, m), 0.91(3H, t, J=7.0Hz).

FABMS (m/z) : 334[M⁺ H⁺] (100), 288(30), 218(20).

参考例 2 8

7-メトキシ-4-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル (5.80 mg, 1.74 mmol) とオキシ塩化リソ (3 ml) を混合し、この溶液を 1 時間加熱還流した。この反応溶液を氷 (30 g) に向かって注いで反応を停止し、30% 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を氷冷下ゆっくりと滴下した。水層をエーテル (20 ml) で 4 回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水 (10 ml) で 2 回洗浄した後、この溶液を無

水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮することにより得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）を用いて精製することにより、4-クロロ-7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルバミン酸エチルエステル（561mg、92%）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.21(1H, s), 8.16(1H, d, J=9.0Hz), 7.47(1H, d, J=9.0Hz), 4.48(2H, q, J=7.2Hz), 4.26(2H, t, J=7.1Hz), 4.05(3H, s), 1.94-1.74(2H, m), 1.51-1.30(7H, m), 0.92(3H, t, J=7.1Hz).
FABMS (m/z) : 352[M⁺ H⁺] (100), 294(60).

参考例 2 9

4-クロロ-7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルバミン酸エチルエステル（311mg、0.84mmol）、エタノール（3ml）および1N水酸化ナトリウム水溶液（3ml）を混合し、この溶液を0.5時間加熱還流した。エタノールを減圧留去した後、濃塩酸を加えて反応溶液を酸性にし、THF（10ml）と酢酸エチル（10ml）を加えて析出した結晶を溶解させて有機層を分離した後、有機層を飽和食塩水（10ml）で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をエタノールから再結晶して4-クロロ-7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルバミン酸（229mg、80%）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 13.8(1H, bs), 9.07(1H, s), 8.10(1H, d, J=9.6Hz), 7.75(1H, d, J=9.6Hz), 4.13(2H, t, J=6.5Hz), 3.99(3H, s), 1.78-1.67(2H, m), 1.50-1.28(4H, m), 0.88(3H, t, J=7.4Hz).
FABMS (m/z) : 324[M⁺ H⁺] (85), 307(25), 266(25).

参考例 3 0

4-クロロ-7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルバミン酸（101mg、0.312mmol）とメタノール（10ml）を混合し、この溶液に10%パラジウム-炭素触媒（30mg）を加えて水素気流下室温で5時

間攪拌した。パラジウム－炭素触媒を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1～6／4）を用いて精製することにより、7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルバミン酸（7.4. 6 mg、83%）を黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.32(1H, s), 8.70(1H, s), 7.80(1H, d, J=4.52Hz), 7.54(1H, d, J=4.52Hz), 4.16(2H, t, J=6.53Hz), 3.95(3H, s), 1.83-1.68(2H, m), 1.57-1.30(4H, m), 0.90(3H, t, J=7.18Hz).
FABMS (m/z) : 290[M⁺ H⁺] (100), 258(35), 220(60).

参考例 3 1

3-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド（1.5 g、7.0 mmol）、t-ブタノール（140 ml）、2-メチル-2-ブテン（50 ml、46.9 mmol）を混合し、この溶液に亜塩素酸ナトリウム（1.0. 4.2 g、9.1 mmol）、リン酸二水素ナトリウム二水和物（1.4. 2 g、9.1 mmol）および水（70 ml）を混合して調製した溶液を滴下し、室温で16時間攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液（50 ml）を加えてt-ブタノールを減圧留去した後に、濃塩酸を加えて酸性にし、析出した結晶を濾取しヘキサンで洗浄した。得られた結晶を酢酸エチル（200 ml）に溶かし、この溶液を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮することにより3-ブロモ-4-メトキシ安息香酸（1.0. 5 g、65%）を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.9(1H, bs), 8.06(1H, s), 7.94(1H, d, J=8.5Hz), 7.20(1H, d, J=8.5Hz), 3.93(3H, s).
FABMS (m/z) : 232[M⁺ H⁺] (800), 233(90), 231(100).

参考例 3 2

3-ブロモ-4-メトキシ安息香酸（8. 75 g、37. 9 mmol）、トルエン（80 ml）、酢酸エチル（20 ml）、塩化メチレン（20 ml）およびDMF 1滴を混合し、この溶液に塩化チオニル（6. 5 ml、9.0 mmol）を加えて70℃で0. 5時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後にトルエンを加

え、さらに減圧濃縮して得られた残渣に塩化メチレン(160m1)を加えてこの溶液を0°Cに冷却した。2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール(7.64m1、80mmol)を滴下し、室温で14時間攪拌した後、析出した結晶を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル(200m1)を加えて希釈し、この溶液を1N塩酸(50m1)で洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣と塩化メチレン(150m1)を混合し、氷冷下塩化チオニル(10.9m1、150mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。この反応溶液に、水(13m1)および50%水酸化ナトリウム水溶液(40m1)を氷冷下順次加え水層を酢酸エチル(100m1)で3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(100m1)で2回洗浄し、この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮することにより得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/2)を用いて精製することにより、2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール(7.10g、66%)を無色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.15(1H, s), 7.85(1H, d, J=8.5Hz), 6.90(1H, d, J=8.5Hz), 4.09(2H, s), 3.93(3H, s), 1.87(6H, s).

FABMS(m/z): 285[M⁺ H⁺] (200), 286(90), 284(100).

参考例33

2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール(2.1g、7.4mmol)とTHF(15m1)を混合し、この溶液を-78°Cに冷却した後、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6M)を4.75m1(7.6mmol)加え2時間攪拌した。DMF(1.16m1、1.5mmol)を加えて20分間攪拌した後、水(20m1)を加えて反応停止、水層を酢酸エチル(20m1)で2回抽出、有機層を合わせて飽和食塩水(30m1)で洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサ

ン／酢酸エチル=3／1～1／3)を用いて精製することにより、5-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-2-メトキシベンズアルデヒド(0.71g、41%)を無色透明結晶として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 8.36(1H, d, J=2.3Hz), 8.15(1H, dd, J=8.8, 2.3Hz), 7.01(1H, d, J=8.8Hz), 4.09(2H, s), 3.97(3H, s), 1.37(6H, s).

参考例3 4

ペンチルトリフェニルホスホニウムプロミド(1.17g、2.83mmol)とエーテル(5ml)を混合し、この溶液にn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6M)を1.77ml(2.83mmol)加え室温で2時間攪拌した。この溶液に5-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-2-メトキシベンズアルデヒド(600.8mg、2.58mmol)のTHF溶液(3ml)を加えて1.5時間攪拌した後、水(5ml)を加えて反応停止、水層を酢酸エチル(5ml)で3回抽出、有機層を合わせて飽和食塩水(20ml)で2回洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル=2/1)を用いて精製することにより、2-[3-(1-ヘキセニル)-4-メトキシフェニル]-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール(583.3mg、79%)を幾何異性体比1:1の混合物(無色油状物質)として得た。

¹H-NMR(CDC1₃)

E-isomer

δ: 7.99(1H, s), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 6.87(1H, d, J=8.4Hz), 6.66(1H, d, J=15.9Hz), 6.32(1H, dt, J=15.9, 6.9Hz), 4.08(2H, s), 3.87(3H, s), 2.28-2.18(2H, m), 1.51-1.26(10H, m, involving a singlet at 1.37), 0.87(3H, t, J=7.2Hz).

Z-isomer

δ : 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, s), 6.84(1H, d, J=8.4Hz),
 6.44(1H, d, J=11.7Hz), 5.75(1H, dt, J=11.7, 7.26Hz), 4.08(2H, s),
 3.86(3H, s), 2.30-2.21(2H, m), 1.51-1.30(4H, m), 0.92(3H, t, J=7.5Hz).

参考例 3 5

2-[3-(1-ヘキセニル)-4-メトキシフェニル]-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール(583mg、2.03mmol)に6N塩酸(20ml)を加え4時間加熱還流した。この溶液に飽和食塩水(30ml)を加えて水層を酢酸エチル(50ml)で3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)を用いて精製することにより、3-(1-ヘキセニル)-4-メトキシ安息香酸(164.3mg、35%)を幾何異性体比1:1の混合物(無色結晶)として得た。

¹H-NMR(CDC13)

E-isomer

δ : 8.17(1H, d, J=2.13Hz), 7.95(1H, dd, J=8.31, 2.13Hz),
 6.92(1H, d, J=8.31Hz), 6.67(1H, d, J=16.0Hz),
 6.32(1H, dt, J=16.0, 6.95Hz), 3.92(3H, s), 2.30-2.21(2H, m),
 1.51-1.30(4H, m), 0.89(3H, t, J=7.18Hz).

Z-isomer

δ : 8.02(1H, dd, J=8.66, 2.18Hz), 8.00(1H, d, J=2.13Hz),
 6.89(1H, d, J=8.66Hz), 6.47(1H, d, J=11.6Hz),
 5.79(1H, dt, J=11.6, 7.36Hz), 3.91(3H, s), 2.30-2.21(2H, m),
 1.51-1.30(4H, m), 0.93(3H, t, J=7.28Hz).

参考例 3 6

3-(1-ヘキセニル)-4-メトキシ安息香酸(160mg、0.683mmol)とエタノール(7ml)を混合し、この溶液に10%パラジウム-炭素触媒(30mg)を加えて水素気流下室温で3時間攪拌した。パラジウム-炭素

触媒を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をヘキサンで洗浄して精製することにより、3-ヘキシル-4-メトキシ安息香酸（116mg、72%）を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.97(1H, d, J=8.63Hz), 7.88(1H, s), 6.88(1H, d, J=8.63Hz), 3.89(3H, s), 2.63(2H, t, J=7.72Hz), 1.67-1.50(2H, m), 1.42-1.21(6H, m), 0.89(3H, t, J=6.88Hz).

FABMS (m/z) : 237[M⁺ H⁺] (100), 236(90), 219(80).

参考例 3 7

3-ヘキシル-4-メトキシ安息香酸の粗生成物とメタノール（4ml）を混合し、この溶液に濃硫酸2滴を加えて20時間加熱還流した。水（10ml）を加えてメタノールを減圧留去した後に水層を酢酸エチル（20ml）で3回抽出、有機層を合わせて飽和食塩水（20ml）で3回洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=10/1）を用いて精製することにより、3-ヘキシル-4-メトキシ安息香酸メチルエステル（96.2g）を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.88(1H, dd, J=8.55, 2.20Hz), 7.82(1H, d, J=2.20Hz), 6.84(1H, d, J=8.55Hz), 3.90(3H, s), 3.87(3H, s), 2.61(2H, t, J=7.74Hz), 1.65-1.50(2H, m), 1.42-1.24(4H, m), 0.88(3H, t, J=6.89Hz).

FABMS (m/z) : 251[M⁺ H⁺] (100), 219(45), 179(45).

参考例 3 8

アルゴン気流下3-ヘキシル-4-メトキシ安息香酸メチルエステル（93.2mg、0.372mmol）とTHF（2ml）を混合し、この溶液に氷冷下LAH（19mg、0.5mmol）を加えて1時間攪拌した。この反応溶液に水（0.019ml）、1N水酸化ナトリウム水溶液（0.019ml）および水（0.06ml）を順次滴下し、エーテル（20ml）を加えて1時間激しく

攪拌した後、無機塩を濾別後減圧濃縮することにより(3-ヘキシル-4-メトキシフェニル)メタノールの粗生成物を得た。このものを精製することなく次の反応に用いた。

参考例 3 9

アルゴン気流下(3-ヘキシル-4-メトキシフェニル)メタノールの粗生成物とDMSO(1.5m1)およびトリエチルアミン(0.46m1, 3.3mmol)を混合し、この溶液に氷冷下、三酸化硫黄-ピリジン複合体(159mg, 1mmol)を加えた後室温で1時間攪拌した。この反応溶液を水(20m1)に注いで反応を停止し、水層を酢酸エチル(20m1)で3回抽出した。有機層を2N塩酸(20m1)、水(20m1)および飽和食塩水(30m1)で順次洗浄し、この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮することにより得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)を用いて精製することにより、3-ヘキシル-4-メトキシベンズアルデヒド(75.4mg, 2 steps 92%)を無色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ : 9.87(1H, s), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.69(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.1Hz), 3.91(3H, s), 2.64(2H, t, J=7.7Hz), 1.70-1.46(2H, m), 1.42-1.23(6H, m), 0.89(3H, t, J=6.9Hz).

FABMS(m/z) : 221[M⁺ H⁺] (100), 149(30).

参考例 4 0

3-ヘキシル-4-メトキシベンズアルデヒド(70mg, 0.318mmol)、THF(1.5m1)およびメチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセタート(201mg, 0.6mmol)を混合し、この溶液を5時間加熱還流した。THFを減圧留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)を用いて精製することにより3-(3-ヘキシル-4-メトキシフェニル)桂皮酸メチルエステル(84mg, 96%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ : 7.64(1H, d, J=15.6Hz),

7.34(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, s), 6.93(1H, d, J=8.4Hz),
 6.30(1H, d, J=15.6Hz), 3.85(3H, s), 3.79(3H, s), 2.59(2H, t, J=7.7Hz),
 1.64-1.50(2H, m), 1.42-1.21(6H, m), 0.97-0.83(3H, m).
 FABMS (m/z) : 277[M+ H+] (60), 276(100), 245(60).

参考例 4 1

3-(3-ヘキシル-4-メトキシフェニル)桂皮酸メチルエステル(8.0mg、0.29mmol)、エタノール(1ml)および1N水酸化ナトリウム水溶液(1ml)を混合し、この溶液を1.5時間加熱還流した。エタノールを減圧留去した後、濃塩酸を加えて溶液を酸性にし、酢酸エチル(5ml)を加えて析出した結晶を溶解させて有機層を分離した後、水層を酢酸エチル(5ml)で2回抽出、有機層を合わせて飽和食塩水(8ml)で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して3-(3-ヘキシル-4-メトキシフェニル)桂皮酸(5.8mg、76%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.73(1H, d, J=15.9Hz),
 7.37(1H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, s), 6.84(1H, d, J=8.1Hz),
 6.56(1H, d, J=15.9Hz), 2.60(2H, t, J=8.0Hz), 1.73-1.50(2H, m),
 1.43-1.22(6H, m), 0.89(3H, t, J=6.6Hz).

FABMS (m/z) : 263[M+ H+] (60), 262(100), 191(40).

参考例 4 2

プロモアセチルブロミド(7.73g、0.0383mol、1.0eq)を二硫化炭素(35ml)に溶解し、冰塩で冷却した後に無水塩化アルミニウム(10.2g、0.077mol、2.0eq)、2-ペンチルオキシフェノール(6.9g、0.0383mol、1.0eq)を順次加え、1時間攪拌した。更に室温で4時間攪拌した後に氷冷下、水(10ml)、希塩酸(10ml)を注意深く加えた。この反応溶液をエーテル(10ml)で2回抽出した後、有機層をあわせて飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー(
n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)を用いて精製することにより、1-(4-
ヒドロキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-2-ブロモエタノン(6.58g
、57.0%)を得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 7.55(1H, d, J=8.1Hz), 7.54(1H, s),
6.97(2H, d, J=8.1Hz), 6.19(1H, s), 4.40(2H, s), 4.12(2H, t, J=6.6Hz),
1.9-1.8(2H, m), 1.5-1.4(4H, m), 0.94(3H, t, J=7.0Hz).
FABMS(m/z): 302[M⁺ H⁺] (80), 301(85).

参考例4 3

水酸化ナトリウム(680mg)、水(2ml)、アンチホルミン(34ml)
の溶液を55℃まで昇温し、1-(4-ヒドロキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-2-ブロモエタノン(3.01g、0.01mol、1.0eq)を加え、60℃~70℃で40分間攪拌した。これにチオ硫酸ナトリウム(1.2g)
の水溶液(10ml)を加え、室温まで冷却した後に濃塩酸(5ml)を加えてpHを5~6にした。この反応溶液に、水(50ml)を加え、酢酸エチル(100ml)
で2回抽出した後、有機層をあわせて飽和食塩水(200ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル/酢酸=2/1/0.01)を用いて精製することにより、4-ヒドロキシ-3-ペンチル
オキシ安息香酸(1.24g、55.3%)を得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 8.0-6.8(3H, m), 6.3(1H, bs),
4.2-4.0(2H, m), 2.0-1.8(2H, m), 1.6-1.4(4H, m), 0.9(3H, t, J=7.5Hz).
FABMS(m/z): 225[M⁺ H⁺] (80), 207(50).

参考例4 4

3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸(9.6g、0.057mol)をDMF(90ml)
に溶解し、この溶液に1-ブロモペンタン(25.9g、0.
17mol、3.0eq)と無水炭酸カリウム(47.4g、0.34mol、

6. 0 eq) を順次加えた後、90°Cで3時間加熱攪拌した。この反応溶液を室温まで冷却し、無水炭酸カリウムを濾別した後、濾液に水(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml)で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水(300ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=15/1~10/1)を用いて精製することにより、ペンチル 4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンゾエート(17.4g、98.8%)を無色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 7.7(1H, dd, J=9, 3Hz),
7.6(1H, d, J=3Hz), 6.9(1H, d, J=9Hz), 4.3(2H, t, J=9Hz),
4.1(2H, t, J=8Hz), 3.9(3H, s), 2.0-1.7(4H, m), 1.5-1.3(8H, m),
0.9(6H, t, J=8.0Hz).

FABMS(m/z): 309[M⁺ H⁺] (80), 308(100), 239(42).

IR(Neat, cm⁻¹): 2956, 1712.

元素分析: C₁₈H₂₈O₄

理論値 C 70.10, H 9.15

分析値 C 70.19, H 9.25

参考例 4 5

ペンチル 4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンゾエート(17.4g、0.056mol)をメタノール(85ml)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(85ml、0.085mol、1.5eq)を加え、1.5時間加熱還流した。この反応溶液を室温まで冷却した後n-ヘキサン(100ml)で洗浄し、水層に氷冷下10%塩酸水溶液(約120ml)を加え酸性にした。これを酢酸エチル(220ml)で2回抽出し、有機層をあわせて飽和食塩水(400ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を酢酸エチルより再結晶することにより精製し、4-メトキシ-3-ペンチルオキシ安息香酸(10.7g、79.6%)を無色結晶として得た。

融点：124.6～125.0°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.76(1H, d, J=2.1Hz),
7.60(1H, dd, J=8.6, 2.1Hz), 6.92(1H, d, J=8.6Hz), 4.08(2H, t, J=7.0Hz),
4.05(3H, s), 2.1-1.8(2H, m), 1.6-1.3(4H, m), 0.94(3H, t, J=7.2Hz).

FABMS (m/z) : 239[M⁺ H⁺] (80), 238(100), 168(57).

IR (KBr, cm⁻¹) : 3432, 2951, 1678.

元素分析 : C₁₃H₁₈O₄

理論値 C 65.53, H 7.61

分析値 C 65.65, H 7.74

参考例 4 6

3-ヒドロキシ-4-メトキシ桂皮酸 (9.7g、0.050mol、1.0eq) をDMF (90ml) に溶解し、この溶液に1-ブロモペンタン (22.7g、0.150mol、3.0eq) と無水炭酸カリウム (41.5g、0.30mol、6.0eq) を順次加えた後、90°Cで3時間加熱攪拌した。この反応溶液を室温まで冷却し、無水炭酸カリウムを濾別した後、濾液に水 (200ml) を加え、酢酸エチル (200ml) で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (300ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1.5/1 ~ 1.0/1) を用いて精製することにより、ペンチル4-メトキシ-3-ペンチルオキシシンナメート (1.8.2g、100%) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.62(1H, d, J=15.0Hz),
7.08(1H, dd, J=10.3, 1.9Hz), 7.06(1H, d, J=1.9Hz),
6.86(1H, d, J=10.3Hz), 6.30(1H, d, J=15.0Hz), 4.19(2H, t, J=9.0Hz),
4.03(2H, t, J=6.0Hz), 3.89(3H, s), 1.9-1.6(4H, m), 1.5-1.3(8H, m),
1.0-0.9(6H, m).

FABMS (m/z) : 335[M⁺ H⁺] (55), 334(100), 247(62).

I R (Neat, cm^{-1}) : 2954, 1710.

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$

理論値 C 71.82, H 9.04

分析値 C 71.99, H 9.28

参考例 4 7

ペンチル 4-メトキシ-3-ペンチルオキシシンナメート (18.0 g, 0.050 mol) をメタノール (75 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (75 ml, 0.075 mol, 1.5 eq) を加え、1 時間加熱還流した。この反応溶液を室温まで冷却した後、氷冷下、10% 塩酸水溶液 (約 100 ml) を加え酸性にした。これを酢酸エチル (150 ml) で 2 回抽出し、有機層をあわせて飽和食塩水 (300 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を酢酸エチルより再結晶することにより精製し、4-メトキシ-3-ペンチルオキシ桂皮酸 (12.2 g, 93%) を無色結晶として得た。

融点: 150.0 ~ 150.3 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.73(1H, d, J=16.0Hz), 7.13(1H, dd, J=8.1, 1.9Hz), 7.09(1H, d, J=1.9Hz), 6.88(1H, d, J=8.1Hz), 6.31(1H, d, J=16.0Hz), 4.04(2H, t, J=6.8Hz), 3.91(3H, s), 2.1-1.8(2H, m), 1.5-1.3(4H, m), 0.94(3H, t, J=7.0Hz).

FABMS (m/z): 265[M⁺ H⁺] (62), 264(100), 247(40).

I R (KBr, cm^{-1}): 2934, 1679.

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$

理論値 C 68.16, H 7.63

分析値 C 68.20, H 7.78

参考例 4 8

3, 4-ジヒドロキシ安息香酸 (462 mg, 3 mmol) を DMF (10 ml) に溶解し、この溶液に炭酸カリウム (3.73 g, 27 mmol, 9 eq)

と1-ブロモペンタン(1. 70 ml、13. 5 mmol、4. 5 eq)を順次室温下で加え、110°Cで24時間攪拌した。この反応混合物を濾過し残渣の炭酸カリウムを酢酸エチル(50 ml)で洗浄した。濾液を水(15 ml × 3)および飽和食塩水(15 ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=95/5)を用いて精製することにより、3, 4-ジペンチルオキシ安息香酸ベンチル(912 mg、83%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.66(1H, d, J=8.4, 1.9Hz), 7.57(1H, d, J=1.9Hz), 6.89(1H, d, J=8.4Hz), 4.31(2H, t, J=6.7Hz), 4.07(4H, 2t, J=6.6Hz), 1.90-1.76(6H, m), 1.52-1.38(12H, m), 0.98-0.94(9H, m).

FABMS (+) (m/z) : 465[M + 1] (61),
364[M] (100), 295(45), 276(42).

参考例 4 9

3, 4-ジペンチルオキシ安息香酸ベンチル(911 mg、2.50 mmol)をメタノール(15.0 ml)に溶解し、この溶液に1N水酸化カリウム水溶液(7.5 ml、7.5 mmol、3 eq)を加え、5時間還流攪拌した。この反応混合物に3N塩酸水溶液を加え酸性(pH < 2)とした後、クロロホルム(20 ml × 3)で抽出し、有機層を飽和食塩水(20 ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して無色固体を得た。このものを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し3, 4-ジペンチルオキシ安息香酸(512 mg、70%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.71(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.58(1H, d, J=2.0Hz), 6.88(1H, d, J=8.4Hz), 4.06(2H, t, J=6.6Hz), 4.04(2H, t, J=6.6Hz), 1.87-1.79(4H, m), 1.49-1.35(8H, m), 0.95-0.90(6H, m).

FABMS (+) (m/z) : 295[M + 1] (52),

294[M](80), 277(29), 224(32).

参考例 5 0

3-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸(5 g、27.4 mmol)、DMF(40 ml)、炭酸カリウム(13.8 g、100 mmol)およびペンチルプロミド(8.7 ml、70 mmol)を混合し、この溶液を100°Cで1.5時間攪拌した。反応溶液を濾過して無機塩を濾別し、DMFを減圧留去した。得られた残渣に酢酸エチル(100 ml)を加えて飽和食塩水(30 ml)で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣にエタノール(150 ml)および10%パラジウム-炭素触媒(0.5 g)を加えて水素気流下室温で5.5時間攪拌した。パラジウム-炭素触媒を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)を用いて精製することにより4-アミノ-3-ペンチルオキシ安息香酸ペンチルエステル(5.72 g、2 steps 70%)を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.53(1H, dd, J=8.2, 1.7Hz),
7.44(1H, d, J=1.7Hz), 6.66(1H, d, J=8.2Hz), 4.26(2H, t, J=6.7Hz),
4.20(2H, bs), 4.05(2H, t, J=6.5Hz), 1.86-1.65(4H, m), 1.50-1.30(8H, m),
1.0-0.85(6H, m).

FABMS(m/z): 294[M+ H⁺] (80), 224(50), 206(50).

参考例 5 1

4-アミノ-3-ペンチルオキシ安息香酸ペンチルエステル(1 g、3.41 mmol)、アセトン(5 ml)、炭酸カリウム(0.83 g、6 mmol)およびヨウ化メチル(4 ml)を混合し、この溶液を9時間加熱還流した。反応溶液を濾過して無機塩を濾別し、アセトンを減圧留去して得られた残渣にエタノール(10 ml)および1N水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)を加えて2.5時間加熱還流した後エタノールを減圧留去した。濃塩酸を加えてこの溶液を酸性にした後、水層を酢酸エチル(20 ml)で3回抽出、有機層を合わせて飽和食

塩水(20ml)で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いて精製することにより4-ジメチルアミノ-3-ペンチルオキシ安息香酸(146mg、2 steps 17%)を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.68(1H, dd, J=8.1, 1.5Hz),
7.53(1H, d, J=1.8Hz), 6.85(1H, d, J=8.1Hz), 4.06(2H, t, J=6.8Hz),
2.93(6H, s), 1.93-1.80(2H, m), 1.50-1.30(4H, m), 0.94(3H, t, J=7.2Hz).
FABMS(m/z): 252[M⁺ H⁺] (100), 181(30).

参考例5 2

4-メトキシ-3-ニトロ安息香酸(5g、25.4mmol)、DMF(30ml)、炭酸カリウム(5.53g、40mmol)およびベンチルプロミド(4ml、32.3mmol)を混合し、この溶液を100°Cで1.5時間攪拌した。反応溶液を濾過して無機塩を濾別し、DMFを減圧留去した。得られた残渣に酢酸エチル(100ml)を加えて飽和食塩水(30ml)で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣にエタノール(150ml)および10%パラジウム-炭素触媒(0.5g)を加えて水素気流下室温で5.5時間攪拌した。パラジウム-炭素触媒を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)を用いて精製することにより3-アミノ-4-メトキシ安息香酸(5.98g、2 steps 99%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.48(1H, dd, J=8.3, 1.9Hz),
7.38(1H, d, J=2.1Hz), 6.79(1H, d, J=8.3Hz), 4.26(2H, t, J=6.7Hz),
4.09(3H, s), 3.86(2H, bs), 1.78-1.66(2H, m), 1.47-1.29(4H, m),
0.93(3H, t, J=7.1Hz).

FABMS(m/z): 238[M⁺ H⁺] (60), 237(100).

参考例5 3

3-アミノ-4-メトキシ安息香酸(1.53g、6.45mmol)、DM

F (1.5 ml)、炭酸カリウム (2.07 g、1.5 mmol) およびペンチルブロミド (1.86 ml、1.5 mmol) を混合し、この溶液を100°Cで10.5時間攪拌した。反応溶液を濾過して無機塩を濾別し、DMFを減圧留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1) を用いて精製することにより4-メトキシ-3-ペンチルアミノ安息香酸ペンチルエステル (1.32 g、67%) および3-ジメチルアミノ-4-メトキシ安息香酸ペンチルエステル (334 mg、14%) をそれぞれ無色油状物質として得た。

4-メトキシ-3-ペンチルアミノ安息香酸ペンチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.41(1H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 7.24(1H, d, J=2.1Hz), 6.75(1H, d, J=8.1Hz), 4.27(2H, t, J=6.6Hz), 4.20(1H, bs), 3.90(3H, s), 3.17(2H, t, J=7.2Hz), 1.82-1.62(4H, m), 1.5-1.3(8H, m), 0.93(3H, t, J=7.2Hz).

FABMS (m/z) : 308[M⁺ H⁺] (50), 307(100), 250(50).

3-ジメチルアミノ-4-メトキシ安息香酸ペンチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.67(1H, dd, J=8.5, 2.1Hz), 7.66(1H, d, J=2.0Hz), 6.84(1H, d, J=8.5Hz), 4.28(2H, t, J=6.7Hz), 3.89(3H, s), 3.08(4H, t, J=7.7Hz), 1.80-1.70(2H, m), 1.5-1.18(16H, m), 0.93(3H, t, J=7.1Hz), 0.86(3H, t, J=7.0Hz).

FABMS (m/z) : 378[M⁺ H⁺] (100), 320(100), 264(40).

参考例 5 4

4-メトキシ-3-ペンチルアミノ安息香酸ペンチルエステル (500 mg、1.63 mmol) にエタノール (3 ml) および1N水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えて2時間加熱還流した後エタノールを減圧留去、濃塩酸を加えてこの溶液を中和した後、水層を酢酸エチル (5 ml) で3回抽出、有機層を合わせて飽和食塩水 (5 ml) で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して精製するこ

とにより 4-メトキシ-3-ペンチルアミノ安息香酸 (356 mg、71%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.51(1H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 7.29(1H, d, J=2.1Hz), 6.78(1H, d, J=8.1Hz), 3.92(3H, s), 3.18(2H, t, J=7.2Hz), 1.75-1.6(2H, m), 1.5-1.3(4H, m), 0.93(3H, t, J=6.5Hz).

FABMS (m/z) : 238[M⁺ H⁺] (80), 180(70).

参考例 5 5

(4-ヒドロキシフェニル) アセトニトリル (12.6 g、0.094 mol、1 eq) をDMF (60 ml) に溶解し、この溶液にベンジルブロミド (12.4 ml、0.104 mol、1.1 eq) と無水炭酸カリウム (19.6 g、0.14 mol、1.5 eq) を順次加えた後、90°Cで1.5時間加熱攪拌した。この反応溶液を室温まで冷却し、水 (200 ml) を加え、エチルエーテル (400 ml) で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (800 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、エチルエーテルより再結晶し、4-ベンジルオキシフェニルアセトニトリル (1.1 g、52.7%) を無色針状晶として得た。

融点: 67.9~68.2°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.5-7.3(5H, m), 7.23(2H, d, J=8.7Hz), 6.97(2H, d, J=8.7Hz), 5.06(2H, s), 3.67(2H, s).

FABMS (m/z) : 223[M⁺ H⁺] (40).

IR (KBr, cm⁻¹) : 3438, 2247, 1615, 1514, 1247, 1014.

元素分析: C₁₅H₁₃NO₄

理論値 C 80.69, H 5.87, N 6.27

分析値 C 80.48, H 5.83, N 6.33

参考例 5 6

LAH (2.82 g、0.15 mol、1.5 eq) をTHF (50 ml) に

溶解し、この溶液に氷冷下で、4-ベンジルオキシフェニルアセトニトリル(1.1g、0.05mol、1.0eq)のTHF溶液(50ml)を滴下した。滴下終了後、1.5時間加熱還流させた。反応溶液を室温まで冷却した後、氷冷下、飽和硫酸ナトリウム水溶液(約40ml)を加え、セライト濾過の後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)を用いて精製することにより、2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチルアミン(2.02g、17.9%)を無色針状晶として得た。融点：58.7～59.6℃

¹H-NMR(CDC13) δ: 7.5-7.3(5H, m), 7.11(2H, d, J=8.6Hz), 6.92(2H, d, J=8.6Hz), 5.04(2H, s), 2.93(2H, t, J=6.8Hz), 2.69(2H, t, J=6.8Hz), 1.57(2H, bs).

FABMS(m/z): 228[M⁺ H⁺] (40).

IR(KBr, cm⁻¹): 3360, 2864, 1611, 1513, 1248.

参考例57

3-ヒドロキシフェニルアセトニトリル(834mg、6.26mmol)をDMF(10ml)に溶解し、この溶液にベンジルプロミド(0.82ml、6.89mmol、1.1eq)と無水炭酸カリウム(1.30g、9.40mmol、1.5eq)を順次加えた後、90℃で1.5時間加熱攪拌した。この反応溶液を室温まで冷却し、水(20ml)を加え、酢酸エチル(40ml)で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水(80ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いて精製することにより、(3-ベンジルオキシフェニル)アセトニトリル(1.21g、86.8%)を得た。

¹H-NMR(CDC13) δ: 7.5-7.3(6H, m), 7.0-6.9(3H, m), 5.09(2H, s), 3.72(2H, s).

参考例58

LAH (0. 615 g、0. 0162 mol、3. 0 eq) を THF (20 ml) に溶解し、この溶液に氷冷下で、(3-ベンジルオキシフェニル)アセトニトリル (1. 2 g、0. 0054 mol、1. 0 eq) の THF 溶液 (20 ml) を滴下した。滴下終了後、3時間加熱還流させた。反応溶液を室温まで冷却した後、氷冷下、飽和硫酸ナトリウム水溶液 (約 30~40 ml) を加え、セライト濾過の後、滤液を減圧濃縮し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1) を用いて精製することにより、2-(3-ベンジルオキシフェニル)エチルアミン (0. 434 g、35. 3%) を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.5-7.2(6H, m), 6.8-6.7(3H, m), 5.09(2H, s), 2.95(2H, t, J=7.0Hz), 2.70(2H, t, J=7.0Hz), 2.01(2H, bs).
FABMS (m/z) : 228[M⁺ H⁺] (90).

参考例 5 9

2-(3-ベンジルオキシフェニル)エチルアミン (434 mg、1. 91 mol、1. 0 eq) の THF (10 ml) 溶液に 10% パラジウム-炭素触媒 (水分含量 50%) (86 mg) を加えた後、水素気流下、3時間室温攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、滤液を減圧濃縮して、2-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミン (250 mg、95. 5%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.26(1H, bs), 7.1-6.9(1H, m); 6.7-6.6(1H, m), 6.6-6.4(2H, m), 2.7-2.6(2H, m), 2.6-2.5(2H, m), 3.5(2H, bs).

FABMS (m/z) : 138[M⁺ H⁺] (30).

参考例 6 0

(2-ヒドロキシフェニル)アセトニトリル (1. 01 g、0. 0076 mol) を DMF (10 ml) に溶解し、この溶液にベンジルブロミド (0. 90 ml、0. 0076 mol、1. 0 eq) と無水炭酸カリウム (2. 1 g、0. 015 mol、3. 0 eq) を順次加えた後、90°Cで 1. 5 時間加熱攪拌した。

この反応溶液を室温まで冷却し、水（10ml）を加え、酢酸エチル（30ml）で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水（60ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、（2-ベンジルオキシフェニル）アセトニトリル（2.04g、100%）を無色固体として得た。

参考例 6 1

LAH（1.04g、0.0273mol、3.0eq）をTHF（25ml）に溶解し、この溶液に氷冷下で、（2-ベンジルオキシフェニル）アセトニトリル（2.04g、0.0091mol、1.0eq）のTHF溶液（25ml）を滴下した。滴下終了後、室温で15分攪拌後、2時間加熱還流させた。この反応溶液を氷冷水を用いて冷却し、飽和硫酸ナトリウム水溶液（約30~40ml）を加え、セライト濾過の後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=5/1）を用いて精製することにより、2-(2-ベンジルオキシフェニル)エチルアミン（0.415g、20.0%）を淡黄色アモルファスとして得た。

FABMS (m/z) : 228[M⁺ H⁺] (100).

参考例 6 2

2-(2-ベンジルオキシフェニル)エチルアミン（415mg、1.826mmol、1.0eq）のTHF（10ml）溶液に10%パラジウム-炭素触媒（水分含量50%）（42mg）を加えた後、水素気流下、2時間室温攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮して、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチルアミン（230mg、91.8%）を得た。

参考例 6 3

3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニトリル（1.47g、0.01mol）をDMF（24ml）に溶解し、この溶液にベンジルプロミド（1.31ml、0.011mol、1.1eq）と無水炭酸カリウム（4.15g、0.030mol、3.0eq）を順次加えた後、90°Cで3時間加熱攪拌した。この反応溶液を室温まで冷却し、水（100ml）を加え、酢酸エチル（100ml）

1) で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水(200ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピオニトリル(2.39g、100%)を無色固体として得た。

参考例6 4

LAH(570mg、0.015mol、1.5eq)をTHF(30ml)に溶解し、この溶液に氷冷下で、3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピオニトリル(2.37g、0.01mol、1.0eq)のTHF溶液(50ml)を滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌させた。この反応溶液を氷冷水を用いて冷却し、飽和硫酸ナトリウム水溶液(約30~40ml)を加え、セライト濾過の後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1~5/1)を用いて精製することにより、3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピルアミン(1.2g、49.7%)を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 7.4-7.3(5H, m), 7.10(2H, d, J=8.6Hz), 6.90(2H, d, J=8.6Hz), 5.04(2H, s), 3.48(2H, s), 2.72(2H, d, J=7.1Hz), 2.60(2H, t, J=7.7Hz), 1.8-1.7(2H, m).

FABMS(m/z): 242[M⁺ H⁺] (100).

参考例6 5

3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピルアミン(620mg、2.57mmol、1.0eq)のTHF(10ml)溶液に10%パラジウム-炭素触媒(水分含量50%) (120mg)を加えた後、水素気流下、2時間室温攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮して、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミン(354mg、91.1%)を得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 7.0(2H, d, J=9Hz), 6.7(2H, d, J=9Hz), 3.0(3H, bs), 2.7(2H, t, J=7.5Hz), 2.6(2H, t, J=7.5Hz), 1.8-1.7(2H, m). FABMS(m/z): 152[M⁺ H⁺] (100).

参考例 6 6

L A H' (570 mg、0.015 mol、1.5 eq) を THF (30 ml) に溶解し、この溶液に氷冷下で、4-ベンジルオキシベンゾニトリル (2.09 g、0.01 mol、1.0 eq) の THF 溶液 (30 ml) を滴下した。滴下終了後、室温まで昇温させた後、3時間加熱還流させた。この反応溶液を氷冷水を用いて冷却し、飽和硫酸ナトリウム水溶液 (約 30 ~ 40 ml) を加え、セライト濾過の後、濾液を減圧濃縮して 4-ベンジルオキシベンジルアミン (2.03 g、95.1%) を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.4-7.3(5H, m), 7.22(2H, d, J=8.6Hz), 6.94(2H, d, J=8.6Hz), 5.05(2H, s), 3.80(2H, s), 1.50(2H, s).
FABMS (m/z) : 214[M⁺ H⁺] (60), 197(100).

参考例 6 7

4-ベンジルオキシベンジルアミン (530 mg、2.485 mmol、1.0 eq) の THF (10 ml) 溶液に 10% パラジウム-炭素触媒 (水分含量 5%) (50 mg) を加えた後、水素気流下、3時間室温攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) を用いて精製することにより、4-ヒドロキシベンジルアミン (260 mg、85.0%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.1(2H, d, J=9Hz), 6.77(2H, d, J=9Hz), 3.8(2H, s), 2.9(3H, bs).
FABMS (m/z) : 124[M⁺ H⁺] (80).

参考例 6 8

2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン (1.37 g、10.0 mmol、1.0 eq) を酢酸 (10 ml) に溶解し、二酸化白金触媒 (137 mg) を加えた後、水素気流下、3 kg f/cm²、70°C で 5 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、触媒をトルエンで洗浄した後、濾液を減圧濃縮して、2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)エチルアミン (1.8 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.76(1H, bs), 3.9(0.5H, bs),
3.6-3.5(0.5H, m), 3.0-2.8(4H, m), 2.2-0.8(9H, m).

FABMS (m/z) : 144[M⁺ H⁺] (20), 128(100).

参考例 6 9

LAH (1. 90 g、50 mmol) をジエチルエーテル (150 ml) に懸濁し、室温下 3-ピリジルアセトニトリル (5. 91 g、50 mmol、1. 0 eq) のジエチルエーテル (150 ml) 溶液を加えた。室温で 14 時間攪拌後、この反応溶液に水 (1. 9 ml)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (1. 9 ml) および水 (5. 7 ml) を順次加えた。生じた沈殿をセライト濾過しジエチルエーテルで洗浄した後濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1 ~ クロロホルム/メタノール / トリエチルアミン = 8/2/0.1) に付し、2-(3-ピリジル)エチルアミン (2. 39 g、39%) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ :
8.48-8.46(2H, m), 7.55-7.52(1H, m), 7.25-7.16(1H, m),
2.99(2H, t, J=7.5 Hz), 2.76(2H, t, J=7.5 Hz).

FABMS (+) (m/z) : 123[M + 1] (100).

参考例 7 0

4-ビニルピリジン (5. 26 ml、50 mmol) と塩化アンモニウム (5. 35 g、100 mmol、2. 0 eq) をメタノール (2. 5 ml) および水 (1. 5 ml) に溶解し、23 時間還流攪拌した。この反応溶液を氷水にあけ、15% 水酸化ナトリウム水溶液で強塩基とした後クロロホルム (50 ml) で 3 回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、減圧蒸留することにより、2-(4-ピリジル)エチルアミン (①) (1. 80 g、30%；87°C/6 mmHg) を無色油状物質として得た。また、蒸留残渣をカラムクロマト (クロロホルム/メタノール = 30/1 ~ 9/1) に付し、ビス [2-(4-ピリジル)

エチル] アミン (②) (1. 11 g、 20%) を淡黄色油状物質として得た。

①: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ :

8.53-8.51(2H, m), 7.15-7.13(2H, m), 3.04-2.98(2H, m),
2.75(2H, t, J=8.4Hz).

FABMS (+) (m/z) : 123[M + 1] (100).

②: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ :

8.47-8.42(4H, m), 7.11-7.09(4H, m), 2.95-2.90(4H, m),
2.77(4H, t, J=7.1Hz).

FABMS (+) (m/z) : 228[M + 1] (100).

参考例 7 1

2-ビニルピリジン (5. 26 g、 50 mmol) と塩化アンモニウム (13. 4 g、 250 mmol、 5. 0 eq) をメタノール (2. 5 ml) および水 (1.5 ml) に溶解し、 7時間還流攪拌した。この反応溶液を氷水にあけ、 1.5% 水酸化ナトリウム水溶液で強塩基とした後クロロホルム (5.0 ml) で3回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、 減圧濃縮して、 得られた残渣を、 減圧蒸留することにより、 2-(2-ピリジン) エチルアミン (①) (2. 55 g、 4.2%; 77~78°C/6 mmHg) を無色油状物質として得た。また、 蒸留残渣をカラムクロマト (クロロホルム/メタノール=10/1) に付し、 ビス [2-(2-ピリジル) エチル] アミン (②) (2. 04 g、 3.6%) を淡黄色油状物質として得た。

①: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ :

8.56-8.52(4H, m), 7.60(1H, td, J=7.60, 1.80Hz), 7.17(1H, d, J=7.6Hz),
7.16-7.09(1H, m), 3.12(2H, t, J=6.7Hz), 2.93(2H, t, J=6.7Hz).

FABMS (+) (m/z) : 123[M + 1] (100), 106(45).

②: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ :

8.48(2H, d, J=4.8Hz), 7.57(2H, td, J=7.6, 1.7Hz), 7.14(2H, d, J=7.6Hz),
7.12-7.08(2H, m), 3.10-2.96(8H, m), 2.41(1H, brs).

FABMS (+) (m/z) : 228[M + 1] (100), 135(80).

参考例 7 2

2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン (5.0 g, 0.0364 mol, 1.1 eq) を亜酸 (77 ml, 2.04 mol, 5.6 eq) に溶解し、この溶液に無水酢酸 (25.4 ml, 0.27 mol, 7.4 eq) を5~15°Cで加えた。室温で3時間攪拌後、この反応溶液に氷冷水 (30 ml) を加え減圧濃縮した。残渣に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して 2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル-N-ホルムアミド (6.6 g, 100%) を油状性物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.69(1H, s), 8.09(1H, s), 7.41(2H, d, J=8.7 Hz), 6.60(2H, d, J=8.7 Hz), 3.83(2H, t, J=4.9 Hz), 3.51(2H, t, J=4.9 Hz).

FABMS (m/z) : 166(100).

参考例 7 3

LAH (2.14 g, 0.056 mol, 3 eq) をTHF (30 ml) に溶解し、この溶液に氷冷下で、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル-N-ホルムアミド (3.1 g, 0.0188 mol, 1 eq) のTHF溶液 (30 ml) を滴下した。滴下終了後、室温まで昇温させた後、5時間加熱還流させた。この反応溶液を氷冷水を用いて冷却し、飽和硫酸ナトリウム水溶液 (約10~20 ml) を加え、セライト濾過の後、濾液を減圧濃縮して 2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル-N-メチルアミン (2.81 g, 99.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.1-6.9(2H, m), 6.7-6.6(2H, m), 4.0(1H, bs), 2.9-2.7(2H, m), 2.7-2.6(2H, m), 2.31(3H, m).

FABMS (m/z) : 152(60), 121(80).

参考例 7 4

(1) 4-メトキシベンズアルデヒド (2 g, 14.7 mmol) にベンゼン (

20 ml) および N, N' -ジメチルエチレンジアミン (1. 56 ml, 1.4. 7 mmol) を加えて、水を除きながら 5 時間加熱還流した後に、ベンゼンを減圧留去することにより 2-(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジメチルイミダゾリジンの粗生成物を得た。

(2) 上記粗生成物 (0.5 g, 2.42 mmol)、THF (6 ml) および テトラメチルエチレンジアミン (0.73 ml, 4.84 mmol) を混合し、この溶液を -78 °C に冷却した後に、n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液、3 ml, 4.84 mmol) を加え、0 °C で 2 時間攪拌した。この溶液を -78 °C に冷却した後、ジ-n-アミルジスルフィド (1.07 ml, 4.84 ml) を加え、室温で 11.5 時間攪拌した。水 (5 ml) を加え、水層を酢酸エチル (5 ml) で 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (5 ml) で洗浄した。減圧濃縮して、得られた残渣に 10% 硫酸水溶液を加えて、2 日間攪拌した。水層を酢酸エチル (10 ml) で 4 回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水 (5 ml) で 2 回洗浄した。減圧濃縮して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1 ~ 10/1) を用いて精製することにより 4-メトキシ-3-ペンチルチオベンズアルデヒド (437 mg, 76%) を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.87(1H, s), 7.74(1H, d, J=2.1 Hz), 7.66(1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 6.95(1H, d, J=8.1 Hz), 3.98(3H, s), 2.95(2H, t, J=7.4 Hz), 1.62-1.80(2H, m), 1.20-1.55(4H, m), 0.91(3H, t, J=7.2 Hz).

FABMS (m/z) : 289[M⁺ H⁺] (100), 237(70).

参考例 7 6

イソバニリン (200 g, 1.314 mol)、酢酸 (700 ml) および濃硫酸 (0.2 ml) の懸濁液を 0 °C まで冷却した後に、発煙硝酸 (57.2 ml, 1.38 mol) の酢酸溶液 (200 ml) を 30 分かけて滴下した。40 分間攪拌後、水 (400 ml) を加え、結晶を濾取することにより 3-ヒドロキシ

-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドと3-ヒドロキシ-4-メトキシ-6-ニトロベンズアルデヒドの混合物(156.4g、60.4%)を得た。
¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ: 10.1(1H, s),
7.46(1H, d, J=8.4Hz), 7.12(1H, d, J=8.4Hz), 4.03(3H, s).

参考例77

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドと3-ヒドロキシ-4-メトキシ-6-ニトロベンズアルデヒドの混合物、およびDMF(70ml)を混合し、この溶液に炭酸カリウム(136.7g、98.9mmol)およびプロモペンタン(122.7ml、98.9mmol)を順次加えた。10°Cで4時間攪拌した後、反応溶液を濾過し、濾液に水(600ml)およびヘキサン-酢酸エチル(1:1、600ml)を加えて分液した。水層をヘキサン-酢酸エチル(1:1、600ml)で抽出した後に、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮し、生成した結晶を濾取することにより4-メトキシ-6-ニトロ-3-ペンチルオキシベンズアルデヒド(②)(90.1g、44%)を黄色結晶として得た。また、上記結晶を濾取した後の濾液をさらに濃縮することにより4-メトキシ-2-ニトロ-3-ペンチルオキシベンズアルデヒド(①)(117g、58%)を赤色油状物質として得た。

①: ¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ: 9.80(1H, s),
7.64(1H, d, J=8.6Hz), 7.09(1H, d, J=8.6Hz), 4.11(2H, t, J=6.6Hz),
3.99(3H, s), 1.60-1.80(2H, m), 1.28-1.47(4H, m), 0.92(3H, t, J=7.1Hz).
FABMS(m/z): 268[M⁺ H⁺](80), 198(100).

②: ¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ: 10.4(1H, s),
7.61(1H, s), 7.39(1H, s), 4.16(2H, t, J=6.8Hz), 1.82-1.95(2H, m),
1.30-1.50(4H, m), 0.94(3H, t, J=7.2Hz).

参考例78

4-メトキシ-2-ニトロ-3-ペンチルオキシベンズアルデヒド(70g、

261. 9 mmol)、アミド硫酸(76. 3 g、785. 7 mmol)およびイソプロパノール(210 ml)を混合し、この溶液を水浴で冷却しながら亜塩素酸ナトリウム(38. 5 g、340. 5 mmol)水溶液(350 ml)を滴下した。20分間攪拌後、酢酸エチル(300 ml)を加えて、有機層を分離した。水層を酢酸エチル(200 ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(150 ml)で洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮し、生成した結晶を濾取することにより4-メトキシ-2-ニトロ-3-ペンチルオキシ安息香酸(59. 02 g、80%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.85(1H, d, J=8.8Hz), 7.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.08(2H, t, J=6.7Hz), 3.98(3H, s), 1.95-1.80(2H, m), 1.30-1.45(4H, m), 0.93(3H, t, J=7.0Hz).

FABMS(m/z): 284[M⁺ H⁺](30), 266(30), 196(100).

参考例79

4-メトキシ-2-ニトロ-3-ペンチルオキシ安息香酸(26. 8 g、94. 6 mmol)とエタノール(350 ml)を混合し、この溶液に10%パラジウム-炭素触媒(2. 6 g)を加えた。水素気流下(3 kgf/cm²)、室温で7. 5時間攪拌した後に、反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。析出した結晶を濾取することにより2-アミノ-4-メトキシ-3-ペンチルオキシ安息香酸(22. 7 g、95%)を灰色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.87(1H, d, J=9.0Hz), 6.31(1H, d, J=9.0Hz), 3.94(2H, t, J=6.8Hz), 3.89(3H, s), 1.70-1.88(2H, m), 1.30-1.54(4H, m), 0.94(3H, t, J=7.1Hz).

参考例80

3-アミノ-4-メトキシ安息香酸ペンチルエステル(0. 744 g、4. 45 mmol)、塩化メチレン(15 ml)およびジメチルスルフィド(0. 33 ml、4. 50 mmol)を混合し、この溶液を-30℃まで冷却した後に、N

一クロロスクシンイミド(6.01mg、4.5mmol)を加えた。1時間攪拌後、トリエチルアミン(0.627ml、4.5mmol)を加えて、0.5時間加熱還流した。飽和食塩水(0.5ml)を加えて反応を停止した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)を用いて精製することにより3-アミノ-4-メトキシ-2-メチルチオメチル安息香酸ペンチルエステル(0.83g、82%)を褐色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ: 7.40(1H, d, J=8.6Hz), 6.74(1H, d, J=8.6Hz), 4.40(2H, bs), 4.26(2H, t, J=6.7Hz), 4.22(2H, s), 3.90(3H, s), 2.05(3H, s), 1.65-1.80(2H, m), 1.30-1.50(4H, m), 0.93(3H, t, J=7.1Hz).

FABMS(m/z): 298[M⁺ H⁺](10), 297(50), 250(50).

参考例8 1

3-アミノ-4-メトキシ-2-メチルチオメチル安息香酸ペンチルエステル(8.30mg、2.79mmol)とDMF(4.0ml)を混合し、この溶液にカリウムt-ブトキシド(4.70mg、4.19mmol)およびプロモベンタン(0.62ml、5.0mmol)を順次加えた。100°Cで1時間攪拌した後、濾過、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)を用いて精製することにより4-メトキシ-2-メチルチオメチル-3-ペンチルアミノ安息香酸ペンチルエステル(1.78mg、17%)を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ: 7.54(1H, d, J=8.7Hz), 6.75(1H, d, J=8.7Hz), 4.27(2H, t, J=6.7Hz), 4.23(2H, s), 3.88(3H, s), 3.73(1H, bs), 3.05(2H, t, J=7.1Hz), 2.02(3H, s), 1.70-1.85(2H, m), 1.30-1.50(10H, m), 0.83-0.97(6H, m).

参考例8 2

4-メトキシ-2-メチルチオメチル-3-ペンチルアミノ安息香酸ペンチル

エステル（173mg、0.47mmol）を用い、参考例4.5と同様にしてエステル加水分解を行うことにより4-メトキシ-2-メチルチオメチル-3-ベンチルアミノ安息香酸（93mg、66%）を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 7.74(1H, d, J=8.6Hz), 6.80(1H, d, J=8.6Hz), 4.31(2H, s), 3.92(3H, s), 3.09(2H, t, J=7.1Hz), 2.08(3H, s), 1.50-1.65(2H, m), 1.30-1.45(4H, m), 0.94(3H, t, 7.0Hz).

FABMS (m/z) : 298[M⁺ H⁺] (50), 250(50), 185(85).

参考例8.3

2-(4-メトキシ-3-ベンチルオキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール（500mg、1.76mmol）とDMF（8ml）を混合し、この溶液を-60°Cに冷却した後に、n-ブチルリチウム（1.6Mヘキサン溶液、2.42ml、3.87mmol）を加えて1時間攪拌した。この溶液にジメチルジスルフィド（0.35ml、3.87mmol）を加え、室温で1時間攪拌した後、水（5ml）を加えて、水層を酢酸エチル（10ml）で3回抽出した。有機層を合わせて減圧濃縮して、得られた残渣に3N塩酸（4ml）を加えて、3時間加熱還流した。10N水酸化ナトリウム水溶液（4ml）を加えて、2時間加熱還流した。濃塩酸（3ml）を加えて反応溶液を酸性にした後、水層を酢酸エチル（20ml）で4回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水（10ml）で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して精製することにより4-メトキシ-2-メチルチオ-3-ベンチルオキシ安息香酸（370mg、74%）を淡茶色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 8.10(1H, d, J=8.9Hz), 6.99(1H, d, J=8.9Hz), 4.02(2H, t, J=6.6Hz), 3.93(3H, s), 2.50(3H, s), 1.75-1.90(2H, m), 1.30-1.58(4H, m), 0.95(3H, t, 7.1Hz).

FABMS (m/z) : 285[M⁺ H⁺] (40), 267(100).

参考例8.4

4-アミノ-3-ペンチルオキシ安息香酸(200mg、0.90mmol)、塩化メチレン(5ml)およびピリジン(0.081ml、1.0mmol)を混合し、この溶液に塩化バレリル(0.11ml、0.90mmol)を加えて、室温で0.5時間攪拌した。反応溶液に水を加えて、水層を酢酸エチル(5ml)で3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(10ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた粗結晶をヘキサンで洗浄することにより4-ペントノイルアミノ-3-ペンチルオキシ安息香酸(109.5mg、40%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) δ: 8.50(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, s), 7.73(1H, d, J=8.4Hz), 7.55(1H, s), 4.11(2H, t, J=6.6Hz), 2.43(2H, t, J=7.5Hz), 1.80-1.95(2H, m), 1.35-1.55(6H, m), 0.96(6H, t, 7.2Hz).

FABMS(m/z): 308[M⁺ H⁺](40), 206(100).

参考例 8 5

(1) 2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(3.00g、19.7mmol)とDMF(25ml)を混合し、この溶液に炭酸カリウム(3.00g、22.0mmol)およびプロモペンタン(2.73ml、22.0mmol)を順次加えた。100℃で2時間攪拌した後、反応溶液を濾過し、水(20ml)および酢酸エチル(50ml)を加えて分液した。水層を酢酸エチル(25ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(20ml)で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮することにより3-メトキシ-2-ペンチルオキシベンズアルデヒドの粗生成物を得た。

(2) 上記粗生成物にTHF(30ml)およびメチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセタート(7.36g、22.0mmol)を加えて、5.5時間加熱還流した。THFを減圧留去して、得られた残渣にヘキサン(100ml)を加え、析出した結晶を濾別した。濾液を減圧濃縮して、得られた残渣にエタノール(40ml)および1N水酸化ナトリウム水溶液(40ml)を加えて1時

間加熱還流した。エタノールを減圧留去した後、水層を濃塩酸で酸性にした。水層を酢酸エチル（70 ml）で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水（40 ml）で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶することにより3-（3-メトキシ-2-ペニチルオキシフェニル）桂皮酸（3.82 g、3 steps 73%）を無色針状結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.17(1H, d, J=16.2Hz), 7.18(1H, d, J=7.8Hz), 7.06(1H, t, J=7.8Hz), 6.95(1H, d, J=7.8Hz), 6.48(1H, d, J=16.2Hz), 3.99(2H, t, J=6.7Hz), 3.86(3H, s), 1.75-1.85(2H, m), 1.37-1.49(4H, m), 0.94(3H, t, 7.2Hz).

FABMS (m/z) : 265[M⁺ H⁺] (20), 177(100).

参考例 8 6

3-（3-メトキシ-2-ペニチルオキシフェニル）桂皮酸（3.80 g、1.44 mmol）をエタノール（100 ml）に溶解し、この溶液に10%パラジウム-炭素触媒（0.38 g）を加えた。水素気流下、1時間攪拌した後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮することにより3-（3-メトキシ-2-ペニチルオキシフェニル）プロピオン酸（3.42 g、89%）を灰色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.96(1H, t, J=7.9Hz), 6.98(2H, d, J=7.9Hz), 3.95(2H, t, J=6.7Hz), 3.83(3H, s), 2.95(2H, t, J=7.9Hz), 2.66(2H, t, J=7.9Hz), 1.70-1.85(2H, m), 1.35-1.50(4H, m), 0.92(3H, t, 7.0Hz).

FABMS (m/z) : 267[M⁺ H⁺] (20), 179(100).

参考例 8 7

3-（3-メトキシ-2-ペニチルオキシフェニル）プロピオン酸（1.00 g、3.75 mmol）、塩化チオニル（0.72 ml、1.0 mmol）およびDMF 1滴を混合し、室温で15分間攪拌した。トルエン（10 ml）を加えて、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にアセトン（5 ml）およびアジ化ナトリ

ウム(0.33 g、5.0 mmol)の水(0.5 ml)溶液を加え、室温で20分間攪拌した。水(5 ml)を加え、水層をトルエン(20 ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(10 ml)で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣にトルエン(10 ml)を加えて2.5時間加熱還流した。トルエンを減圧留去して、得られた残渣にポリリン酸(3 ml)を加えて40分間攪拌した。水(20 ml)および酢酸エチル(50 ml)を加えて、有機層を分離した。有機層を水(10 ml)、飽和食塩水(10 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮した。得られた残渣にヘキサン(10 ml)を加えて、析出した結晶を濾取することにより6-メトキシー-5-ペンチルオキシー-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(829 mg、84%)を無色針状結晶として得た。

¹H-NMR(CDC1₃, 300 MHz) δ: 7.84(1H, d, J=8.4Hz), 6.88(1H, d, J=8.4Hz), 6.04(1H, bs), 3.93(2H, t, J=6.9Hz), 3.90(3H, s), 3.49-3.55(2H, m), 3.02(2H, t, J=6.6Hz), 1.70-1.81(2H, m), 1.30-1.50(4H, m), 0.94(3H, t, 7.2Hz).

FABMS(m/z): 264[M⁺ H⁺](100).

参考例 8 8

3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド(200 g、1.31 mol)、ジオキサン(1000 ml)および水(400 ml)を混合し、この溶液にN-ブロモスクシンイミド(245.7 g、1.38 mol)を10分かけて加えた。60分後および70分後にN-ブロモスクシンイミドをそれぞれ16.4 g(92.1 mmol)および7.02 g(39.4 mmol)加えて、さらに30分間攪拌した。水(1600 ml)を加えて、生成した結晶を濾取した。この結晶を水(1000 ml)で洗浄することにより2-ブロモ-3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド(227.1 g、74.8%)を淡赤色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10.1(1H, s), 9.59(1H, s), 7.40(1H, d, J=8.4Hz), 7.14(1H, d, J=8.4Hz), 3.92(3H, s).
FABMS (m/z) : 232[M⁺ H⁺](20), 185(100).

参考例 8 9

(1) 2-ブロモ-3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (225.2 g, 975 mmol) と DMF (660 ml) を混合し、この溶液に炭酸カリウム (148.2 g, 1.07 mol) およびプロモペンタン (133 ml, 1.07 mol) を順次加えた。90°Cで1.5時間攪拌後、反応液を室温まで冷却し、水 (800 ml) を加えて反応を停止した。水層をジエチルエーテル (1000 ml, 500 ml) および酢酸エチル (500 ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (200 ml) および飽和食塩水 (200 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮することにより 2-ブロモ-4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアルデヒドの粗生成物を得た。

(2) 上記粗生成物、イソプロパノール (440 ml) およびアミド硫酸 (283.9 g, 2.92 mol) を混合し、この反応液に氷冷下、亜塩素酸ナトリウム (純度 80%, 143.3 g, 1.27 mol) の水溶液 (1320 ml) を滴下した。内温 40°Cで30分間攪拌した後、水 (1000 ml) を加えた。生成した結晶を濾取し、水 (2000 ml) で洗浄することにより 2-ブロモ-4-メトキシ-3-ペンチルオキシ安息香酸 (238.98 g, 77%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.83(1H, d, J=8.7Hz), 6.90(1H, d, J=8.7Hz), 3.98(2H, t, J=6.7Hz), 3.92(3H, s), 1.82-1.90(2H, m), 1.30-1.53(4H, m), 0.94(3H, t, 7.2Hz).
FABMS (m/z) : 318[M⁺ H⁺](10), 185(100).

参考例 9 0

(1) 2-ブロモ-4-メトキシ-3-ペンチルオキシ安息香酸 (80.1 g,

25.3 mmol)、トルエン(480 ml)、臭化銅(I)(3.62 g, 25.3 mmol)およびマロン酸ジエチル(153.4 ml, 1.01 mol)を混合し、この懸濁液に水素化ナトリウム(60%ディスパージョン、30.3 g, 75.8 mmol)を加え、内温78°C~83°Cで1時間攪拌した。同様の操作で2-ブロモ-4-メトキシ-3-ペンチルオキシ安息香酸(49.43 g, 15.6 mmol)を反応させた反応液を上記反応液と合わせ、この反応液を水(1000 ml, 500 ml)で抽出した。水層をヘキサン(500 ml)で洗浄した後、濃塩酸を加えて酸性にした。酢酸エチル(1000 ml, 500 ml)で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮することにより2-(6-カルボキシ-3-メトキシ-2-ペンチルオキシフェニル)マロン酸ジエチルエステルの粗生成物を得た。

(2) 上記粗生成物、塩化リチウム(51.93 g, 1.23 mol)、水(7.35 ml, 40.8 mmol)およびDMSO(40.5 ml)を混合し、140°Cで1時間攪拌した。反応液に水(600 ml)および酢酸エチル(800 ml)を加えて、有機層を分離した。有機層を水(300 ml)で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮して、得られた残渣にヘキサン(250 ml)を加えた。生成した結晶を濾取し、ヘキサン(150 ml)で洗浄することにより2-エトキシカルボニルメチル-4-メトキシ-3-ペンチルオキシ安息香酸(99.93 g, 2 steps 75.3%)を淡茶色結晶として得た。

¹H-NMR(CDC1, 300 MHz) δ: 7.93(1H, d, J=8.7Hz), 6.88(1H, d, J=8.7Hz), 4.12-4.22(4H, m), 3.93(2H, t, J=6.6Hz), 3.93(3H, s), 1.70-1.88(2H, m), 1.35-1.55(4H, m), 1.26(3H, t, 7.2Hz), 0.93(3H, t, 6.9Hz).

FABMS(m/z): 323[M⁺ H⁺](70), 277(90).

参考例 91~131

上記参考例1~90と同様にして、参考例91~131に示す化合物を得た。

当該化合物の物性を表1～14に示す。

実施例1-1

4-メトキシ-3-ペンチルオキシ桂皮酸（5. 29 g、0. 02 mol、1. 0 eq）と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（2. 7 g、0. 024 mol、1. 0 eq）をDMF（50 ml）に溶解し、この溶液に2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン（4. 1 g、0. 03 mol、1. 5 eq）と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)塩酸塩（4. 6 g、0. 024 mol、1. 2 eq）を順次氷冷下で加えた。室温で12時間攪拌後、この反応溶液に氷水（50 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 ml）を順次加え、酢酸エチル（200 ml）で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水（200 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1～2/1）を用いて精製することにより、(E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)アクリルアミド（8. 61 g、100%）を無色固体として得た。このものを酢酸エチルから再結晶することにより再精製し、無色結晶（6. 28 g、81. 9%）とした。

当該化合物の物性を表15に示す。

実施例1-2～1-33

上記実施例1-1と同様にして、表15～25に示す化合物を得た。

実施例1-34

参考例103で得られた3-(4-メトキシ-3-ペンチルチオフェニル)桂皮酸（100 mg、0. 357 mmol）を用い、実施例1-1と同様にしてN-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(4-メトキシ-3-ペンチルチオフェニル)アクリルアミド（118 mg、83%）を無色結晶として得た。

実施例1-35

参考例 9 7 で得られた 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルアミノフェニル) 桂皮酸 (100 mg、0.380 mmol) を用い、実施例 1 - 1 と同様にして N - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルアミノフェニル) アクリルアミド (31.1 mg、21%) を淡黄色結晶として得た。

上記実施例 1 - 3 4、3 5 で得られた化合物の物性を表 2 6 に示す。
実施例 1 - 3 6 ~ 1 - 9 2

上記実施例 1 - 1 ~ 1 - 3 5 と同様にして、実施例 1 - 3 6 ~ 1 - 9 2 に示す化合物を得た。当該化合物の物性を表 2 6 ~ 4 5 に示す。
実施例 2 - 1

4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシ安息香酸 (4.77 g、0.02 mol、1 eq) と 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (2.7 g、0.024 mol、1.0 eq) を DMF (50 ml) に溶解し、この溶液に 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチルアミン (4.1 g、0.03 mol、1.5 eq) と WSC 塩酸塩 (4.6 g、0.024 mol、1.2 eq) を順次氷冷下で加え、実施例 1 - 1 と同様にして、N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシ) ベンズアミド (5.6 g、79%) を無色結晶として得た。

当該化合物の物性を表 4 6 に示す。

実施例 2 - 2 ~ 2 - 4 3

上記実施例 2 - 1 と同様にして、表 4 6 ~ 6 0 に示す化合物を得た。
実施例 2 - 4 4

3, 4 - ジペンチルオキシ - [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] ベンズアミド (110 mg、0.25 mmol、1.0 eq) をメタノール (11 ml) に溶解し、10% パラジウム - 炭素触媒 (10 mg、水分含量 50%) を加えた後、水素気流下、2 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、セライト濾過し、濾液を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

-(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)を用いて精製することにより、[2-(4-アミノフェニル)エチル]-3,4-ジペンチルオキシベンズアミド(94.1mg、91.7%)を無色結晶として得た。

実施例2-45

3,4-ジヘキシルオキシ安息香酸(161mg、0.5mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(45.9mg、0.3mmol、0.6eq)をDMF(5ml)に溶解し、この溶液に2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン(82mg、0.6mmol、1.2eq)とWSC塩酸塩(114mg、0.6mmol、1.2eq)を順次室温下で加えた。室温で15時間攪拌後、この反応溶液を酢酸エチル(75ml)にあけ、水(5ml×3)および飽和食塩水(15ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1)を用いて精製することにより、3,4-ジヘキシルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド(230mg)を得た。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、無色結晶の3,4-ジヘキシルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド(194mg、88%)を得た。

実施例2-46

参考例79で得られた2-アミノ-4-メトキシ-3-ペンチルオキシ安息香酸(45.0g、177.6mmol)を用い、実施例2-1と同様にして2-アミノ-4-メトキシ-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-3-ペンチルオキシベンズアミド(67.85g、95%)を淡黄色結晶として得た。

実施例2-47

参考例78で得られた4-メトキシ-2-ニトロ-3-ペンチルオキシ安息香酸(500mg、1.76mmol)を用い、実施例2-1と同様にして4-メトキシ-2-ニトロ-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-3-ペンチルオキシベンズアミド(738mg、97%)を無色結晶として得た。

実施例 2-4-8

実施例 2-4-7 で得られた 4-メトキシ-2-ニトロ-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-3-ペンチルオキシベンズアミド (200 mg、0.464 mmol)、THF (1 ml) および水素化ナトリウム (13.3 mg、0.556 mmol) を混合し、5 分間攪拌した。プロモ酢酸エチル (0.0617 ml、0.556 mmol) を加えて、90 °C で 5.5 時間攪拌した。さらに水素化ナトリウム (6.7 mg、0.278 mmol) およびプロモ酢酸エチル (6.7 mg、0.278 mmol) を加えて、90 °C で 6.5 時間攪拌した。水 (3 ml) を加えて反応を停止し、有機層を酢酸エチル (5 ml) で 3 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 ~ 2/3) を用いて精製することにより [(4-メトキシ-2-ニトロ-3-ペンチルオキシベンゾイル)-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ] 酢酸エチルエステル (0.137 g、68%) を淡黄色油状物質として得た。

実施例 2-4-9

参考例 8-2 で得られた 4-メトキシ-2-メチルチオメチル-3-ペンチルアミノ安息香酸 (90 mg、0.30 mmol) を用い、実施例 2-1 と同様にして N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシ-2-メチルチオメチル-3-ペンチルアミノベンズアミド (113 mg、90%) を無色結晶として得た。

実施例 2-5-0

参考例 8-3 で得られた 4-メトキシ-2-メチルチオ-3-ペンチルオキシ安息香酸を用い、実施例 2-1 と同様にして N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシ-2-メチルチオ-3-ペンチルオキシベンズアミドを無色結晶として得た。

実施例 2-5-1

参考例 9 0 で得られた 2 - エトキシカルボニルメチル - 4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシ安息香酸 (45.01 g、138.8 mmol) を用い、実施例 2 - 1 と同様にして [3 - メトキシ - 2 - ペンチルオキシ - 6 - (2 - ピリジン - 4 - イルエチルカルバモイル) フェニル] 酢酸エチルエステルの粗生成物を得た。このものをそのまま次の反応に用いた。

実施例 2 - 5 2

参考例 1 1 2 で得られた 4 - ペンチルオキシ - 3 - ペンチルチオ安息香酸を用い、実施例 2 - 1 と同様にして N - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 4 - ペンチルオキシ - 3 - ペンチルチオベンズアミドを無色結晶として得た。

上記実施例 2 - 4 4 ~ 2 - 5 2 で得られた化合物の物性を表 6 0 ~ 6 3 に示す。
実施例 2 - 5 3 ~ 2 - 1 6 1

上記実施例 2 - 1 ~ 2 - 5 2 と同様にして、実施例 2 - 5 3 ~ 2 - 1 6 1 に示す化合物を得た。当該化合物の物性を表 6 3 ~ 9 9 に示す。

実施例 3 - 1

4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシ桂皮酸 (529 mg、2.0 mmol、1 eq) をピリジン (10 ml) に溶解し、この溶液に 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチルアルコール (4.84 mg、3.5 mmol、1.5 eq) と WSC 塩酸塩 (460 mg、2.4 mmol、1.2 eq) を順次氷冷下で加え、実施例 1 - 1 と同様にして、2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシ) シンナメート (61 mg、7.9%) を無色結晶として得た。

当該化合物の物性を表 1 0 0 に示す。

実施例 3 - 2 ~ 3 - 3

上記実施例 3 - 1 と同様にして、実施例 3 - 2 及び 3 - 3 に示す化合物を得た。当該化合物の物性を表 1 0 0 に示す。

実施例 4 - 1

3 - (1 - ブロモ - 4 - ペンチルオキシナフタレン - 2 - イル) 桂皮酸 (51

2 mg、0. 141 mmol) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (19. 1 mg、0. 141 mmol) を DMF (1 ml) に溶解し、この溶液に 2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン (23. 2 mg、0. 169 mmol) と WSC 塩酸塩 (32. 4 mg、0. 169 mmol) を順次氷冷下で加え、実施例 1-1 と同様にして、(E)-3-(1-プロモ-4-ペンチルオキシナフタレン-2-イル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アクリルアミド (52. 3 mg、77%) を無色結晶として得た。

当該化合物の物性を表 101 に示す。

実施例 4-2～4-4

上記実施例 4-1 と同様にして、表 101～102 に示す化合物を得た。

実施例 5-1

7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルバミン酸 (24 mg、0. 083 mmol) とクロロホルム (1. 0 ml) および DMF (0. 3 ml) を混合し、この溶液に 2-(4-ピリジニル)エチルアミン (12. 2 mg、0. 1 mmol) の DMF 溶液 (0. 1 ml) と WSC 塩酸塩 (19. 2 mg、0. 1 mmol) およびジメチルアミノピリジン (1 mg、0. 0082 mmol) を順次加え、実施例 1-1 と同様にして、7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルバミン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド (11. 4 mg、35%) を無色結晶として得た。

当該化合物の物性を表 103 に示す。

実施例 5-2～5-9

上記実施例 5-1 と同様にして、実施例 5-2～5-9 に示す化合物を得た。
当該化合物の物性を表 103～105 に示す。

実施例 6-1

(1) 塩化チオニル (7. 3 ml、0. 100 mol、4 eq) に 4-メトキシ-3-ペンチルオキシ安息香酸 (5. 96 g、0. 025 mol、1 eq) を溶解し、室温で 24 時間攪拌した。反応溶液を減圧下、過剰の塩化チオニルを留去

した。残渣に、ジクロロメタン(10ml)を加え、氷冷下2-アミノ-2-メチルプロパノール(5.01ml、0.053mol、2.1eq)を加え、室温で2時間攪拌した。この反応溶液に水(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml)で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水(400ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1)を用いて精製することにより、N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド(5.75g、74.4%)を無色油状物質として得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ : 7.38(1H, d, J=2.1Hz),
7.20(1H, dd, J=8.3, 2.1Hz), 6.84(1H, d, J=8.3Hz), 6.13(1H, bs),
4.79(1H, t, J=6.1Hz), 4.06(2H, t, J=6.9Hz), 3.90(3H, s),
3.69(2H, d, J=6.1Hz), 2.0-1.8(2H, m), 1.5-1.3(4H, m), 1.41(3H, s),
1.41(3H, s), 0.93(3H, t, J=7.1Hz).

FABMS(m/z) : 310[M⁺ H⁺] (100), 221(100), 238(50).

IR(Neat, cm⁻¹) : 3385, 2955, 1638, 1505.

(2) N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド(5.498g、0.0178mol、1eq)を塩化チオニル(4.29ml、0.0214mol、3.3eq)に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応溶液をジエチルエーテル(40ml)に移し、得られた塩酸塩を濾取し、過剰の塩化チオニルを除去した。この塩酸塩に氷冷下1N水酸化ナトリウム水溶液(約20ml)を加え、pH10のアルカリ溶液にした後にジエチルエーテル(30ml)で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水(60ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、2-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール(4.46g、8.6%)を無色結晶として得た。

実施例 6 - 2

2-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール(373mg、1.28mmol、1eq)をジメトキシエタン(7ml)に溶解し、-60°Cに冷却し、n-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液)(1.76ml、2.82mmol、2.2eq)を滴下した。この温度で1.5時間攪拌した後、エチレンオキサイドを滴下し、1.0時間攪拌した。更に室温まで昇温し、2時間攪拌した。反応溶液に水(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1)を用いて精製することにより、[6-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-3-メトキシ-2-ペンチルオキシフェニル]エタノール(164mg、38.2%)を油状物質として得た。

実施例 6 - 3

2-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール(0.74g、2.54mmol、1eq)をジメトキシエタン(7ml)に溶解し、-60°Cに冷却し、n-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液)(3.5ml、5.59mmol、2.2eq)を滴下した。この温度で1.5時間攪拌した後、クロロ炭酸エチルを滴下し、1.0時間攪拌した。更に室温まで昇温し、2時間攪拌した。反応溶液に水(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1)を用いて精製することにより、エチル[6-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-3-メトキシ-2-ペンチルオキシベンゾエート(814mg、88.2%)を油状物質として得た。

実施例 6-4

LAH (255 mg、6.72 mol、3.0 eq) を THF (30 ml) に溶解し、この溶液に氷冷下で、エチル 6-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-3-メトキシ-2-ペンチルオキシベンゾエート (814 mg、2.24 mmol、1.0 eq) の THF 溶液 (50 ml) を滴下した。滴下終了後、室温で 1.5 時間攪拌させた。この反応溶液を氷冷水を用いて冷却し、飽和硫酸ナトリウム水溶液 (約 20 ml) を加え、セライト濾過の後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) を用いて精製することにより、[6-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-3-メトキシ-2-ペンチルオキシフェニル] メタノール (677 mg、94.1%) を得た。

実施例 6-5

2-[2-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンゾイルアミノ)エチル]ピリジン N-オキシド (200 mg、0.558 mmol) を無水酢酸 (2 ml) に溶解し、100°C で 30 分間攪拌した。この反応溶液を減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) に付し、2-[2-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-5-イル] ピリジン (①) (14.8 mg) および、N-(2-アセトキシ-2-ピリジン-2-イルエチル)-4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド (②) と N-[2-(5-アセトキシピリジン-2-イル)エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド (③) の混合物 (163.5 mg) を得た。①は更に分取用薄層クロマトグラフィーに付し精製した (11.6 mg、6.1%、無色油状)。②と③の混合物は分取用 HPLC (酢酸エチル only, recycle) に付し分離精製した [② 95.7 mg、42.7%、③ 12.4 mg、5.5%]。

②: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ:

8.64-8.59(1H, m), 7.73(1H, td, J=7.7, 1.8Hz), 7.45-7.40(2H, m),
 7.30-7.23(2H, m), 6.96(1H, t), 6.87(1H, d, J=8.5Hz),
 6.03(1H, t, J=5.7Hz), 4.16-4.02(4H, m), 3.90(3H, s), 2.15(3H, s),
 1.91-1.82(2H, m), 1.50-1.36(4H, m), 0.93(3H, t, J=7.0Hz).

FABMS (+) (m/z) : 402[M + 1] (26), 401(93), 341(67), 221(100).
 ③ : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300MHz) δ :

8.40-8.32(1H, m), 7.43-7.40(2H, m), 7.27-7.22(2H, m),
 6.85(1H, d, J=8.4Hz), 4.06(2H, t, J=7.8Hz), 3.89(3H, s),
 3.84(2H, q, J=5.9Hz), 3.10(2H, t, J=6.3Hz), 2.34(3H, s),
 1.91-1.80(2H, m), 1.49-1.33(4H, m), 0.93(3H, t, J=7.0Hz).

FABMS (+) (m/z) : 401[M + 1] (82), 221(73), 154(100).

実施例 6 - 6

実施例 6 - 1 と同様にして得られた 2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール (400mg、1.41mmol) と THF (4ml) を混合し、この溶液を-60°Cに冷却した後に、n-ブチルリチウム (1.6Mヘキサン溶液、1.94ml、3.1mmol) を加え、1.5時間攪拌した。この溶液にジ-n-アミルジスルフィド (0.69ml、3.1mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。1N 塩酸 (2ml) を加え、水層を酢酸エチル (5ml) で3回抽出した。有機層を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) を用いて精製することにより 2-(4-メトキシ-3-ペンチルチオフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール (422mg、97%) を無色油状物質として得た。

上記実施例 6 - 1 ~ 6 - 6 で得られた化合物の物性を表106~107に示す。
 実施例 6 - 7 ~ 6 - 13

上記実施例 6 - 1 ~ 6 - 6 と同様にして、実施例 6 - 7 ~ 6 - 13 に示す化合物を得た。当該化合物の物性を表108~110に示す。

実施例 7-1

3-ニトロ無水フタル酸（1. 93 g、0. 01 mol、1 eq）と2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン（2. 06 g、0. 015 mol、1. 5 eq）をトルエン（20 ml）中3時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し、この反応溶液に酢酸エチル（100 ml）を加えた後、希塩酸水溶液（30 ml）で2回有機層を洗浄し、更に飽和食塩水（100 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン／酢酸エチル=1/1）を用いて精製することにより、N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ニトロフタルイミド（2. 92 g、92. 8%）を無色固体として得た。このものをメタノールから再結晶することにより再精製し、無色結晶（1. 9 g、60. 8%）とした。

実施例 7-2

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-ニトロフタルイミド（1. 67 g、0. 0053 mol、1 eq）のメタノール（20 ml）-エタノール（50 ml）-酢酸（2.0 ml）の混合溶液に10%パラジウム-炭素触媒（水分含量50%）（200 mg）を加えた後、水素気流下、3時間室温攪拌した。反応溶液をセライト濾過し濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール=50/1）を用いて精製することにより、3-アミノ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]フタルイミド（360 mg、24. 1%）を無色固体として得た。

実施例 7-3

3-アミノ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]フタルイミド（110 mg、0. 390 mol、1 eq）をアセトン（30 ml）に溶解し、この溶液に1-クロロ-1-ペンタノン（70. 5 mg、0. 585 mmol、1. 5 eq）とトリエチルアミン（0. 081 ml、0. 585 mol、1. 5 eq）を順次加えた後、30分間加熱還流した。この反応溶液を室温まで冷却し、

冰水（10ml）、クエン酸（10ml）を加え、酢酸エチル（20ml）で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水（30ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン／酢酸エチル=5/1）を用いて精製することにより、4-[2-(1,3-ジオキソ-4-ペントノイルアミノ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)エチル]フェニルペントノエート（80.2mg、56.2%）を無色結晶として得た。

実施例7-4

(1) エチル 6-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-3-メトキシ-2-ペンチルオキシベンゾエート（200mg、0.55mmol、1eq）を3N塩酸水溶液（20ml）に溶解し、11時間加熱還流した。反応終了後室温まで冷却し、酢酸エチル（20ml）で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水（40ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、1N水酸化カリウム水溶液（10ml）に溶解し、1.5時間室温で攪拌した。反応溶液に冰水と3N塩酸水溶液（30ml）を加えて酸性にし、酢酸エチル（20ml）で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水（40ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、4-メトキシ-3-ペンチルオキシフタル酸（178mg、100%）を得た。

(2) 2-メトキシ-3-ペンチルオキシフタル酸（155mg、0.55mmol、1eq）、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン（101.6mg、0.74mmol、1.4eq）を酢酸（10ml）に溶解し、2時間加熱還流した後、室温まで冷却し、酢酸エチル（40ml）で2回抽出した。有機層をあわせて1N塩酸水溶液（40ml）で、更に飽和食塩水（40ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン／酢酸エチル=4/1）を用いて精製することにより、2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-5-メト

キシ-4-ペンチルオキシソインドール-1, 3-ジオン (6.7 mg、31.8%)を得た。

実施例 7-5

[6-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-3-メトキシ-2-ペンチルオキシフェニル]メタノール (3.44 mg、1.07 mmol、1.0 eq) をDMSO (4 ml) に溶解し、この溶液にトリエチルアミン (1.4 ml、9.63 mmol、9.0 eq) を加え、冷水で冷却した。これに三酸化硫黄-ピリジン複合体 (5.11 mg、3.21 mmol、3.0 eq) を加え、室温で1.5時間攪拌させた。この反応溶液に水 (5 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮した。得られた残渣を、メタノール (1.6 ml) に溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン (1.46.8 mg、1.07 mmol、1.0 eq)、シアノボロヒドリド (6.7.3 mg、1.07 mmol、1.0 eq) を加えて室温で10時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) を用いて精製することにより、2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-5-メトキシ-4-ペンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン (6.7 mg、1.7%)を得た。

実施例 7-6

3-ヒドロキシ無水フタル酸 (1.0 g、6.6 mmol) をメタノール (20 ml) に溶解し、この溶液に触媒量のp-トルエンスルホン酸を加えた。加熱還流温度で5時間攪拌後、減圧にて濃縮し、3-ヒドロキシフタル酸ジメチルの粗生成物を得た。3-ヒドロキシフタル酸ジメチルの粗生成物をDMF (20 ml) に溶解し、この溶液に炭酸カリウム (6 g、4.3 mmol) とn-アミルブロミド (3 ml、2.4 mmol) を加えた。90°Cで1.5時間攪拌後、セライト濾過にて固体物を除去し、減圧にて濃縮し、3-ペンチルオキシフタル酸ジメ

チルの粗生成物を得た。3-ペンチルオキシフタル酸ジメチルの粗生成物をメタノール(10ml)に溶解し、この溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を加えた。90°Cで2時間攪拌後、この反応溶液に3N塩酸水溶液(15ml)を加えた。酢酸エチル(30ml×3)にて抽出後、飽和食塩水(20ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、3-ペンチルオキシフタル酸の粗生成物を得た。3-ペンチルオキシフタル酸の粗生成物を酢酸(20ml)に溶解し、これにチラミン塩酸塩(1.0g、7.3mmol)を加えた。90°Cにて2時間攪拌後、減圧にて濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)を用いて精製することにより、N-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル-3-ペンチルオキシフタルイミド(0.8g、2.3mmol、35%)を無色結晶として得た。

実施例7-7

N-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル-3-ペンチルオキシフタルイミド(412mg、1.17mmol)をTHF(1ml)に溶解し、この溶液にBH₃·THFの1.0M THF溶液(4ml、4.0mmol)を加えた。加熱還流下8時間攪拌後、この反応溶液に3N塩酸水溶液(10ml)を加え、更に0.5時間同じ温度にて攪拌後、水を20ml加えた。酢酸エチル(20ml×3)にて抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)と飽和食塩水(30ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)を用いて精製することにより、N-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル-7-ペンチルオキシソインドール-1-オン(232mg、0.68mmol、59%)を無色結晶として得た。

実施例7-8

N-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル-3-ペンチルオキシフタルイミド(351mg、0.99mmol)をTHF(1ml)に溶解した溶液をLA

H (7.4 mg、2 mmol) の THF (1 ml) 懸濁液に 0 °C にて加えた。室温で 5 時間攪拌後、この反応溶液を 3 N 塩酸水溶液 (20 ml) にあけ、酢酸エチル (20 ml × 3) にて抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) と 饱和食塩水 (30 ml) で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル = 2 / 1) を用いて精製することにより、N-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル-3-ペンチルオキシソインドリン (13.0 mg、40%) を無色結晶として得た。

実施例 7-9

(1) 4-ヒドロキシフル酸ジメチル (10.0 g、47 mmol) を DMF (100 ml) に溶解し、この溶液に炭酸カリウム (30 g、217 mmol) と n-アミルブロミド (10 ml、80 mmol) を加えた。90 °C で 2 時間攪拌後、セライト濾過にて固体物を除去し、減圧にて濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル = 4 / 1) を用いて精製することにより、4-ペンチルオキシフル酸ジメチル (12.7 g、45.4 mmol、97%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.80(1H, d, J=8.40Hz),
7.05(1H, d, J=2.70Hz), 6.97(1H, dd, J=8.40, 2.70Hz),
4.00(2H, t, J=6.90Hz), 3.91(3H, s), 3.87(3H, s),
1.80(2H, quint, J=6.98Hz), 1.47-1.34(4H, m), 0.93(3H, t, J=7.20Hz).

FABMS (+) (m/z) : 281[M + 1] (42), 249(100), 179(78).

(2) 4-ペンチルオキシフル酸ジメチル (3.0 g、10.7 mmol) を メタノール (20 ml) に溶解し、この溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml) を加えた。室温で 6.5 時間攪拌後、この反応溶液に 3 N 塩酸水溶液 (20 ml) を加えた。酢酸エチル (40 ml × 3) にて抽出後、飽和食塩水 (30 ml) で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、4-ペンチルオキシフル酸の粗生成物を得た。この粗生成物

は精製することなく次の反応に用いた。

4-ペンチルオキシフタル酸の粗生成物を酢酸(20ml)に溶解し、これにチラミン塩酸塩(2.74g、20mmol)を加えた、96°Cにて4時間攪拌後、減圧にて濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)を用いて精製することにより、N-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル-4-ペンチルオキシフタルイミド(2.6g、9.4mmol、88%)を無色結晶として得た。

実施例7-10

N-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル-4-ペンチルオキシフタルイミド(330mg、0.93mmol)をTHF(1ml)に溶解し、この溶液にBH₃・THFの1.0M THF溶液(1.5ml、1.5mmol)を加えた。加熱還流下1.5時間攪拌後、この反応溶液に3N塩酸水溶液(2ml)を加え、更に0.5時間同じ温度にて攪拌後、水を20ml加えた。酢酸エチル(20ml×3)にて抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)と飽和食塩水(30ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)を用いて精製することにより、N-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル-4-ペンチルオキシソインドール-1-オン(①)(139mg、0.41mmol、44%、無色結晶)とN-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル-5-ペンチルオキシソインドール-1-オン(②)(111mg、0.33mmol、35%、無色結晶)を得た。

実施例7-11

N-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル-4-ペンチルオキシフタルイミド(208mg、0.59mmol)をTHF(1ml)に溶解した溶液をLAH(40mg、1.1mmol)のTHF(1ml)懸濁液に0°Cにて加えた。室温で3.5時間攪拌後、この反応溶液を3N塩酸水溶液(20ml)にあけ、酢酸エチル(20ml×3)にて抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)

m l) と飽和食塩水 (30 ml) で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1) を用いて精製することにより、N-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル-4-ペンチルオキシソインドリン (181 mg, 94%) を無色結晶として得た。

実施例 7-1-2

(1) [6-(4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-3-メトキシ-2-ペンチルオキシフェニル] メタノール (4.69 g, 0.014 mmol, 1 eq) を 3 N 塩酸 (50 ml) に溶解し、3 時間加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却した後ジエチルエーテル (50 ml) で 2 回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) を用いて精製することにより、5-メトキシ-4-ペンチルオキシ-3H-イソベンゾフラン-1-オン (3.4 g, 82.4%) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.61(1H, d, J=8.3Hz), 7.07(1H, d, J=8.3Hz), 5.28(2H, s), 4.09(2H, t, J=6.6Hz), 3.95(3H, s), 1.8-1.7(2H, m), 1.5-1.3(4H, m), 0.93(3H, t, J=6.9Hz).

FABMS (m/z) : 251[M⁺ H⁺] (100).

(2) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチルアミン (377 mg, 1.66 mmol, 2 eq) をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、トリメチルアルミニウム (15%ヘキサン溶液、0.88 ml, 1.825 mmol, 2.2 eq) を加えて 30 分間攪拌した。これに 5-メトキシ-4-ペンチルオキシ-3H-イソベンゾフラン-1-オン (207.6 mg, 0.83 mmol, 1 eq) のジクロロメタン溶液 (3 ml) を滴下し、24 時間攪拌した。この溶液に、3 N 塩酸 (20 ml) を加えてクロロホルム (10 ml) で 3 回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン／酢酸エチル=2/1～1/1）を用いて精製することにより、2-(2-ヒドロキシメチル)-4-メトキシ-3-ペンチルオキシ-N-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]ベンズアミド（204mg、51.5%）を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.5-7.3(5H, m), 7.15(2H, d, J=8.5Hz), 7.11(1H, d, J=8.5Hz), 6.93(2H, d, J=8.5Hz), 6.79(1H, d, J=8.5Hz), 6.20(1H, t, J=6.7Hz), 5.05(2H, s), 4.65(2H, d, J=6.7Hz), 4.20(1H, t, J=6.7Hz), 3.97(2H, t, J=6.7Hz), 3.85(3H, s), 3.67(2H, q, J=6.8Hz), 2.88(2H, t, J=6.8Hz), 1.9-1.7(2H, m), 1.5-1.3(4H, m), 0.93(3H, t, J=7.1Hz).

FABMS (m/z) : 478[M⁺ H⁺] (30), 460(100).

IR (KBr, cm⁻¹) : 3333, 2937, 1623, 1510, 1268, 1216, 1014.

元素分析 : C₂₉H₃₅NO₅

理論値 C 72.93, H 7.39, N 2.93

分析値 C 73.06, H 7.50, N 2.79

実施例 7-13

2-(2-ヒドロキシメチル)-4-メトキシ-3-ペンチルオキシ-N-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]ベンズアミド（219, 1mg、0.459mmol、1.0eq）をDMSO（3ml）に溶解し、水冷下、トリエチルアミン（0.59ml、4.13mmol、9eq）、三酸化硫黄-ピリジン複合体（219mg、1.38mmol、3eq）を加えた。室温で4時間攪拌後、この反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10ml）を加え、酢酸エチル（20ml）で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水（30ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=3/1）を用いて精製することにより、2-[2-(4-ベンジルオキシフ

エニル) エチル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - ペンチルオキシ - 2 , 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン (163 mg、74.7%) を無色油状物質として得た。

実施例 7 - 1 4

2 - [2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エチル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - ペンチルオキシ - 2 , 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン (142 mg、0.30 mmol、1.0 eq) をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、トリエチルシラン (0.095 ml、0.60 mmol、2.0 eq) を加え 10 分間室温攪拌した。これにトリフルオロ酢酸を加え、更に 4 時間攪拌した。この反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、酢酸エチル (30 ml) で 2 回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (60 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、2 - [2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エチル] - 5 - メトキシ - 4 - ペンチルオキシ - 2 , 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン (136 mg、99.8%) を無色油状物質として得た。

実施例 7 - 1 5

2 - [2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エチル] - 5 - メトキシ - 4 - ペンチルオキシ - 2 , 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン (125.9 mg、0.274 mmol、1.0 eq) を酢酸エチル (10 ml) に溶解し、10% パラジウム - 炭素触媒 (80 mg、水分含量 50%) を加えた後、水素気流下、3 時間攪拌した。反応終了後セライト濾過し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 1) を用いて精製することにより、2 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 5 - メトキシ - 4 - ペンチルオキシ - 2 , 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン (75 mg、74.1%) を無色結晶として得た。

なお、当該化合物は実施例 7 - 5 と同じ化合物であり、その物性等も実施例 7 - 5 と同じである。

実施例 7-16

(1) [6-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-3-メトキシ-2-ペンチルオキシフェニル]エタノール (4.69 g, 0.014 mmol, 1 eq) を 3 N 塩酸 (50 ml) に溶解し、1.5 時間加熱攪拌した。これを室温まで冷却した後、氷冷下水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性水溶液 ($\text{pH} = 13 \sim 14$) にし、1 時間室温攪拌した。この溶液に塩酸を加えて酸性溶液 ($\text{pH} = 1 \sim 2$) にして、ジエチルエーテル (50 ml) で 2 回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ($n\text{-ヘキサン}/\text{酢酸エチル} = 2/1$) を用いて精製することにより、6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-3,4-ジヒドロイソクマリン (3.36 g, 90.2%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.86(1H, d, J=8.6Hz), 6.92(1H, d, J=8.6Hz), 4.48(2H, t, J=6.0Hz), 3.95(2H, t, J=6.8Hz), 3.92(3H, s), 3.06(2H, t, J=6.0Hz), 1.8-1.7(2H, m), 1.5-1.3(4H, m), 0.93(3H, t, J=7.1Hz).

FABMS (m/z) : 265[M⁺ H⁺] (100).

(2) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチルアミン (1.15 g, 5.1 mmol, 1 eq) のジクロロメタン溶液 (20 ml) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、トリメチルアルミニウム (15%ヘキサン溶液、4.9 ml, 10.2 mmol, 2 eq) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。この溶液に、6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-3,4-ジヒドロイソクマリン (1.36 g, 5.1 mol, 1 eq) のジクロロメタン溶液 (30 ml) を滴下し、室温で 12 時間攪拌した。この溶液に 3 N 塩酸 (20 ml) を加えてジクロロメタン (20 ml) で 2 回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ($n\text{-ヘキサン}/\text{酢酸エチル} = 1$

／1～酢酸エチル)を用いて精製することにより、2-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシ-3-ペンチルオキシ-N-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]ベンズアミド(1.35g、53.7%)を無色結晶として得た。融点：93.4～93.7°C

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 7.5-7.3(5H, m), 7.15(2H, d, J=8.6Hz), 7.05(1H, d, J=8.5Hz), 6.93(2H, d, J=8.6Hz), 6.75(1H, d, J=8.5Hz), 6.40(1H, bs), 5.05(2H, s), 3.96(1H, bs), 3.94(2H, t, J=6.7Hz), 3.86(2H, q, J=5.7Hz), 3.84(3H, s), 3.65(2H, q, J=6.8Hz), 2.94(2H, t, J=5.7Hz), 2.86(2H, t, J=6.8Hz), 1.8-1.7(2H, m), 1.5-1.3(4H, m), 0.92(3H, t, J=7.1Hz).

FABMS(m/z): 492[M⁺ H⁺] (100), 210(60).

IR(KBr, cm⁻¹): 3291, 2932, 1614, 1512, 1243.

元素分析: C₃₀H₃₇NO₅

理論値 C 73.29, H 7.59, N 2.85

分析値 C 73.51, H 7.72, N 2.80

実施例7-17

2-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシ-3-ペンチルオキシ-N-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]ベンズアミド(1.33g、2.7mmol、1.0eq)をDMSO(26ml)に溶解し、水冷下、トリエチルアミン(3.49ml、24.3mmol、9eq)、三酸化硫黄-ピリジン複合体(1.29g、8.1mmol、3eq)を順次加えた。室温で2時間攪拌後、この反応溶液に3N塩酸(35ml)を加え、室温で30分攪拌した後、酢酸エチル(40ml)で2回抽出した。有機層をあわせて飽和炭酸ナトリウム水溶液(40ml)、飽和食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)を用いて精製することにより、2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-6-メトキシ-

5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン (1. 275 g, 100%) を無色結晶として得た。

実施例 7-18

2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン (1. 18 g, 2. 5 mmol, 1. 0 eq) を酢酸 (20 ml) に 10% 水酸化パラジウム-炭素触媒 (300 mg、水分含量 50%) を加えた後、水素気流下、60~70°C、3 kgf/cm² の条件下で 4 時間加熱攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後セライト濾過し、濾液を減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 4/1) を用いて精製することにより、6-メトキシ-2-[2-(4-オキソシクロヘキシル)エチル]-5-ペンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン (800 mg, 82.6%) を淡黄色油状物質として得た。

実施例 7-19

2-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシ-3-ペンチルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド (121.9 mg, 0.304 mmol, 1.0 eq) を DMSO (6 ml) に溶解し、水冷下、トリエチルアミン (0.39 ml, 2.7 mmol, 9 eq)、三酸化硫黄-ピリジン複合体 (145 mg, 0.91 mmol, 3 eq) を順次加えた。室温で 2 時間攪拌後、この反応溶液に水 (20 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を順次加え、酢酸エチル (20 ml) で 2 回抽出した。有機層をあわせて飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 ml)、飽和食塩水 (40 ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 3/1) を用いて精製することにより、2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン (①) (59 mg, 20.3%) を無色結晶として、3-ヒドロキシ-2-[2-(4-

－ヒドロキシフェニル)エチル]－6－メトキシ－5－ペンチルオキシ－3，4－ジヒドロ－2H－イソキノリン－1－オン(②)(103.1mg、82.5%)を無色油状物質として得た。

②: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.85(1H, d, J=8.7Hz), 7.09(2H, d, J=8.5Hz), 6.89(1H, d, J=8.7Hz), 6.77(2H, d, J=8.5Hz), 5.50(1H, bs), 4.82(1H, m), 4.1-4.0(1H, m), 4.0-3.9(2H, m), 3.88(3H, s), 3.7-3.5(1H, m), 3.3-3.2(1H, m), 3.0-2.8(3H, m), 2.3-2.2(1H, bs), 1.8-1.7(2H, m), 1.5-1.3(4H, m), 0.92(3H, t, J=7.1Hz).

FABMS(m/z): 400[M⁺ H⁺] (80), 382(60).

IR(Neat, cm⁻¹): 3304, 2934, 1631, 1597, 1468, 1281.

実施例7-20

2-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシ-3-ペンチルオキシ-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)ベンズアミド(90mg、233mmol、1.0eq)をDMSO(2ml)に溶解し、水冷下、トリエチルアミン(0.3ml、2.10mmol、9eq)、三酸化硫黄-ピリジン複合体(111.2mg、0.70mmol、3eq)を順次加えた。室温で4時間攪拌後、この反応溶液に3N塩酸(15ml)を加え、室温で1時間攪拌した後、水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性の溶液にした後に、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水(40ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)を用いて精製し、酢酸エチルより再結晶することにより、2-[2-(4-ピリジル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン(40.2mg、47.1%)を無色結晶として得た。

実施例7-21

2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン(1.21g、2.6mmol、

1. 0 eq) を酢酸エチル (12 ml) に溶解し、10% パラジウム-炭素触媒 (300 mg、水分含量 50%) を加えた後、水素気流下、4 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後セライト濾過し、濾液を減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/1 ~ 酢酸エチル) を用いて精製することにより、2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン (681.8 mg、68.7%) を無色結晶として得た。

なお、当該化合物は実施例 7-19①と同じ化合物であり、その物性等も実施例 7-19①と同じである。

実施例 7-22

2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2H-イソキノリン-1-オン (681.8 mg、1.79 mmol、1.0 eq) をジクロロメタン (7 ml) に溶解し、水冷下、2,6-ルチジン (575 mg、5.36 mmol、3 eq)、無水酢酸 (1.13 g、5.36 mmol、3 eq) を順次加えた。室温で 12 時間攪拌後、3 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、水 (10 ml)、10% 塩酸水溶液 (10 ml) を順次加え、ジクロロメタン (30 ml) で 2 回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (40 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/1) を用いて精製することにより、4-[2-(6-メトキシ-1-オキソ-5-ペンチルオキシ-1H-イソキノリン-2-イル)エチル]フェニルアセテート (734 mg、97.0%) を無色結晶として得た。

実施例 7-23

4-[2-(6-メトキシ-1-オキソ-5-ペンチルオキシ-1H-イソキノリン-2-イル)エチル]フェニルアセテート (5.65 g、13.0 mmol、1.1.0 eq) を酢酸 (60 ml) に溶解し、10% パラジウム-炭素触媒 (

5. 6 g、水分含量 50 %) を加えた後、水素気流下、8 時間、60 ~ 70 °C、
 3 kg f/cm^2 の圧力下で加熱攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後セラ
 イト濾過し、濾液を減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマト
 グラフィー（酢酸エチル／ヘキサン = 1 / 1）を用いて精製することにより、4
 - [2 - (6 - メトキシ - 1 - オキソ - 5 - ペンチルオキシ - 3, 4 - ジヒドロ
 - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) エチル] フェニルアセテート (4. 067 g
 、73. 5%) を無色結晶として得た。

実施例 7 - 2 4

4 - [2 - (6 - メトキシ - 1 - オキソ - 5 - ペンチルオキシ - 3, 4 - ジヒ
 ドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) エチル] フェニルアセテート (720 m
 g、1. 69 mmol、1 eq) をメタノール (10 ml) に溶解し、アンモニア水 (10 ml)
 を加えた後、2 時間室温攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して、残渣に水 (20 ml)
 を加え、酢酸エチル (30 ml) で 2 回抽出した。有機層をあわせて 1 N 塩酸水溶液 (10 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無
 水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン = 1 / 1）を用
 いて精製することにより、2 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 6
 - メトキシ - 5 - ペンチルオキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1
 - オン (396 mg、61. 0%) を無色結晶として得た。

実施例 7 - 2 5

4 - [2 - (6 - メトキシ - 1 - オキソ - 7 - ペンチルオキシ - 3, 4 - ジヒ
 ドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) エチル] フェニルアセテート (25 mg
 、0. 0588 mmol、1. 0 eq) をメタノール (1 ml) に溶解し、アン
 モニア水 (3 滴) を加えた後、1 時間室温攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して、
 無色固体 (21 mg、93. 1%) を得た。これを酢酸エチルとメタノールの混
 合液より再結晶精製することにより、2 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エ
 チル] - 6 - メトキシ - 7 - ペンチルオキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキ

ノリン-1-オン (15 mg、66.5%) を無色針状晶として得た。

実施例 7-26

4-[2-[(2-アセトキシ-2-ベンゼンスルファニルエチル)-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンゾイルアミノ)]エチル]フェニルアセテート (1.575 g、0.0027 mmol、1 eq) をベンゼン (15 ml) に溶解し、トリクロロ酢酸 (3.65 g) を加えて2時間加熱還流した。反応溶液を3N塩酸水溶液 (40 ml) で酸性水溶液にした後、ジクロロメタン (70 ml) で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (140 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) を用いて精製することにより、2-[2-(4-アセチルオキシフェニル)エチル]-(6-メトキシ-7-ペンチルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン (500 mg、43.7%) を無色固体として得た。

実施例 7-27

4-[2-[(2-アセトキシ-2-ベンゼンスルファニルエチル)-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンゾイルアミノ)]エチル]フェニルアセテート (565 mg、1.02 mmol) をトルエン (12 ml) に溶解し、パラトルエンスルфон酸1水和物 (390 mg、2.05 mol、2 eq) を加え、1時間加熱還流した。この反応溶液に氷冷下、1N水酸化カリウム水溶液 (20 ml) を加え、室温で30分間攪拌させ、実施例7-26と同様にして、2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-(6-メトキシ-7-ペンチルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン (287 mg、74%) を無色結晶として得た。

実施例 7-28

4-[2-[(2-アセトキシ-2-ベンゼンスルファニルエチル)-(3-メトキシ-4-ペンチルオキシベンゾイルアミノ)]エチル]フェニルアセテートを用い、実施例7-27と同様にして、2-[2-(4-ヒドロキシフェニル

) エチル] - (7-メトキシ-6-ペンチルオキシ) - 2H-イソキノリン-1-オン (31 mg、7.9%) を無色結晶として得た。

実施例 7-29

2-[2-(4-アセチルオキシフェニル)エチル]-[6-メトキシ-7-ペンチルオキシ]-2H-イソキノリン-1-オン (300 mg、0.708 mmol、1.0 eq) を酢酸 (5 ml) 溶液に 10% パラジウム-炭素触媒 (水分含量 50%) (100 mg) を加えた後、水素気流下、室温、3 kg f/cm² の圧力下で 16 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮して、4-[2-(6-メトキシ-1-オキソ-7-ペンチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-2-イル]エチル]フェニルアセテート (90 mg、47.7%) を無色結晶として得た。

実施例 7-30

4,5-ジペンチルオキシ-3-ヒドロキシ-2-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン (1.04 g、2.2 mmol、1.0 eq) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、トリエチルシラン (0.70 ml、4.4 mmol、2.0 eq) を加え、10 分間室温で攪拌した。これにトリフルオロ酢酸 (2.2 ml) を加え、さらに 4 時間攪拌した。この反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 ml) を加え、酢酸エチル (30 ml) で 3 回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、4,5-ジペンチルオキシ-2-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン (868 mg、86.8%) を淡黄色結晶として得た。

実施例 7-31

実施例 2-49 で得られた N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシ-2-メチルチオメチル-3-ペンチルアミノベンズアミド (93 mg、0.223 mmol)、塩化メチレン (1 ml) およびモレキュラーシー

ブ4 A (100 mg) を混合し、0°Cまで冷却した。N-クロロスクシンイミド (44.7 mg、0.33 mmol) を加えて、室温で24時間攪拌した。飽和食塩水 (0.5 ml) を加えて、水層を酢酸エチル (5 ml) で5回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで2回 (クロロホルム/メタノール = 50/1 ~ 10/1、ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) 精製することにより 2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-5-メトキシ-4-ペンチルアミノ-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン (12.4 mg、15%) を無色結晶として得た。

実施例 7-3-2

実施例 2-5-0 で得られた N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシ-2-メチルチオ-3-ペンチルオキシベンズアミド (85 mg、0.21 mmol)、モレキュラーシーブ4 A (200 mg) および塩化メチレン (1 ml) を混合し、この溶液を0°Cに冷却した。N-クロロスクシンイミド (29.4 mg、0.22 mmol) を加えて、室温で5時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液に酢酸エチル (20 ml) を加えて、飽和食塩水 (5 ml) で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) を用いて精製することにより淡黄色油状物質を得た。残った原料を反応させるため、さらにこの油状物質にモレキュラーシーブ4 A (200 mg) および塩化メチレン (1 ml) を混合し、この溶液を0°Cに冷却した後、N-クロロスクシンイミド (17.4 mg、0.13 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液に酢酸エチル (20 ml) を加えて、飽和食塩水 (5 ml) で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) を用いて精製することにより 2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-6-メトキシ-7-ペンチルオキシベンゾ[d]イソチアゾ

ールー3-オン(3.4mg、4.2%)を無色結晶として得た。

実施例7-33

実施例2-120で得られた2-(2-ヒドロキシメチル)-3,4-ビスベンチルオキシ-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンズアミド(1.9.83g、4.2.0mmol、1.0eq)をDMSO(200ml)に溶解し、冷水で冷やしながら、三酸化硫黄-ピリジン複合体(20.1g、12.6mol、3eq)、トリエチルアミン(52.7mg、37.8mmol、9eq)を順次加えた。反応溶液を室温まで昇温した後、この温度で2時間攪拌した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300ml)を加え、酢酸エチル(400ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水(300ml)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮することにより3-ヒドロキシ-2-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-4,5-ビスベンチルオキシ-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン(32.2g、over weight)を黄色油状物質として得た。

実施例7-34

実施例7-30で得られた4,5-ジペンチルオキシ-2-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン(1.9.69g、4.3.3mmol、1.0eq)をエタノール(200ml)に溶解し、5%パラジウム-炭素触媒(3.8g、水分含量50%)を加えた後、水素気流下、2.5時間、3kgf/cm²の圧力下で室温で攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/クロロホルム=1/2)を用いて精製することにより2-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4,5-ビスベンチルオキシ-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン(17.19g、93.5%)を淡黄色結晶として得た。

実施例7-35

実施例7-34で得られた2-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4,

5-ビスペンチルオキシー-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン (22.37 g, 52.7 mmol, 1.0 eq) をメタノール (100 ml) に溶解し、この溶液に 10% HCl-メタノール溶液 (86.0 g, 236 mmol, 4.4 eq) を加え、30 分間室温で攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、得られた残渣をヘキサンで洗浄し、エタノールに加熱溶解した。1 時間室温冷却の後、氷冷下攪拌し、晶析した結晶を濾取し、冷エタノールで洗浄した。一昼夜 40°C で真空乾燥することにより 2-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4,5-ビスペンチルオキシー-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン 塩酸塩 (17.451 g, 72%) を無色針状晶として得た。

実施例 7-36

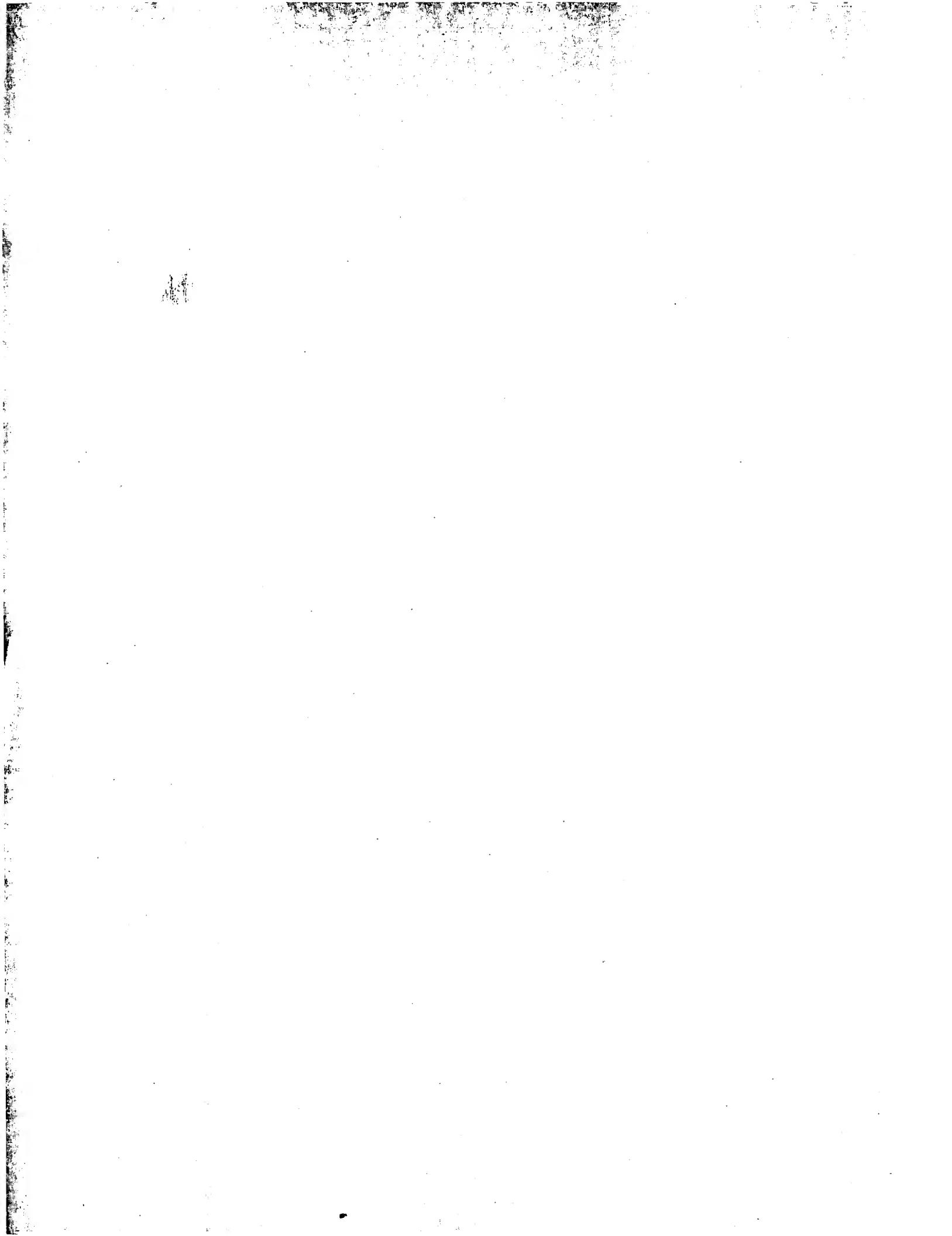
実施例 7-33 と同様にして得られた 3-ヒドロキシ-5-メトキシー-2-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-4-ペンチルオキシー-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オンを用いて、実施例 7-30 と同様にして 5-メトキシ-2-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-4-ペンチルオキシー-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オンを淡黄色固体として得た。

実施例 7-37

実施例 7-36 で得られた 5-メトキシ-2-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-4-ペンチルオキシー-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オンを用いて、実施例 7-34 と同様にして 2-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-5-メトキシ-4-ペンチルオキシー-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オンを無色結晶として得た。

実施例 7-38

実施例 7-23 と同様にして得られた 2-[2-(4-アセトアニリニル)エチル]-7-メトキシ-8-ペンチルオキシー-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン (239.4 mg, 3.88 mmol, 1.0 eq) をエタノール (20 ml) に溶解し、この溶液に 3N 塩酸 (20 ml) を加えて、加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮した後、得られた残渣を、エタノール-エチルエー



テルで再結晶精製することにより 2-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-7-メトキシ-8-ペンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン 塩酸塩 (165 mg、70.0%) を無色結晶として得た。

実施例 7-39

実施例 2-46 で得られた 2-アミノ-4-メトキシ-N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-3-ペンチルオキシベンズアミド (15.0 g、37.4 mmol)、トリエチルアミン (5.30 ml、38.0 mmol) およびクロロホルム (200 ml) を混合し、この溶液にトリホスゲン (4.75 g、16.0 mmol) のクロロホルム溶液 (10 ml) を滴下した。50°Cで11.5時間攪拌した後、エタノール (20 ml) を加えて反応を停止し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml、50 ml) および水 (100 ml、50 ml) で有機層を洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮し、生成した結晶にヘキサン-クロロホルム溶液 (10:1、110 ml) を加えて攪拌洗浄することにより 7-メトキシ-3-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-8-ペンチルオキシ-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (12.56 g、79%) を淡黄色結晶として得た。

実施例 7-40

実施例 7-39 で得られた 7-メトキシ-3-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-8-ペンチルオキシ-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (45.0 g、105 mmol)、エタノール (1300 ml) およびジオキサン (700 ml) を混合し、この溶液に 10% パラジウム-炭素触媒 (4.5 g) を加えた。水素気流下室温で 16.5 時間攪拌した後に反応溶液を濾過し、濾液に活性炭 (2.6 g) を加え、50°Cで 1 時間攪拌した。この反応溶液を濾過して、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル = 3/1) に付し、析出した粗結晶をエタノール-ヘキサンから再結晶することにより 3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-7-メトキシ-8-ペンチルオキシ-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (33.82 g、

8.1%) を淡黄色結晶として得た。

実施例 7-4-1

実施例 7-4-0 で得られた 3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-7-メトキシ-8-ペンチルオキシ-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (28.0 g, 70.4 mmol) とエタノール (500 ml) を混合し、結晶が完全に溶解するまで加熱還流した。この溶液に濃塩酸 (5.93 ml, 70.4 mmol) を滴下し、さらにエタノール (200 ml) を加えて室温まで冷却した。生成した結晶を濾過することにより 3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-7-メトキシ-8-ペンチルオキシ-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン 塩酸塩 (28.24 g, 92%) を無色結晶として得た。

実施例 7-4-2

実施例 2-4-8 で得られた [(4-メトキシ-2-ニトロ-3-ペンチルオキシベンゾイル)-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ] 酢酸エチルエステル (70.0 mg, 0.135 mmol) とエタノール (2 ml) を混合し、10%パラジウム-炭素触媒 (30 mg) を加えた。水素気流下室温で 10.5 時間攪拌した後に反応溶液を濾過し、溶媒を減圧濃縮した。析出した粗結晶にトルエン (10 ml) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (1 mg, 0.0053 mmol) を加えて 3.5 時間加熱還流した。この反応溶液に酢酸エチル (20 ml) を加え、有機層を飽和重曹水 (5 ml)、飽和食塩水 (5 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1) を用いて精製することにより 4-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-8-メトキシ-9-ペンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ヘンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2, 5-ジオン (35 mg, 2 steps 63%) を無色結晶として得た。

実施例 7-4-3

実施例 2-4-6 で得られた 2-アミノ-4-メトキシ-N-[2-(4-ニト

ロフェニル)エチル] - 3 - ペンチルオキシベンズアミド (300 mg、0.747 mmol)、アセトン (3 ml) および酢酸 (1.5 ml) を混合し、100°Cで2時間攪拌した。酢酸エチル (30 ml) と水 (25 ml) を加えて、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水 (20 ml) で2回、飽和重曹水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧濃縮することにより 7 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - 3 - [2 - (4 - ニトロフェニル)エチル] - 9 - ペンチルオキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - キナゾリン - 4 - オンの粗生成物を得た。

実施例 7 - 4 4

実施例 2 - 4 6 で得られた 2 - アミノ - 4 - メトキシ - N - [2 - (4 - ニトロフェニル)エチル] - 3 - ペンチルオキシベンズアミド (200 mg、0.498 mmol)、エタノール (3 ml) およびアセチルアセトン (0.13 ml、1.25 mmol) を混合し、この溶液に濃塩酸 1 滴を加えて 2.5 時間加熱還流した。酢酸エチル (30 ml) と飽和食塩水 (30 ml) を加えて、有機層を分離し、この有機層を飽和重曹水 (20 ml) および飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧濃縮することにより 7 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - [2 - (4 - ニトロフェニル)エチル] - 8 - ペンチルオキシ - 3H - キナゾリン - 4 - オンの粗生成物を得た。

実施例 7 - 4 5

実施例 2 - 6 1 で得られた 2 - アミノ - 4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシ - N - (2 - ピリジン - 4 - イルエチル) ベンズアミド (100 mg、0.280 mmol) を用い、実施例 7 - 3 9 と同様の方法により 7 - メトキシ - 8 - ペンチルオキシ - 3 - (2 - ピリジン - 4 - イルエチル) - 1H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン (103 mg、9.6%) を無色結晶として得た。

実施例 7 - 4 6

実施例 2 - 6 1 で得られた 2 - アミノ - 4 - メトキシ - 3 - ペンチルオキシ -

N-(2-ピリジン-4-イルエチル)ベンズアミド(200mg、0.560 mmol)、二硫化炭素(0.6ml)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ヘキサエン(0.0837ml、0.56mmol)およびDMF(1.0ml)を混合し、この溶液を4時間加熱還流した。この反応溶液に酢酸エチル(4ml)および水(5ml)を加え、有機層を飽和重曹水(5ml)、飽和食塩水(5ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)に付し、酢酸エチルから再結晶することにより、7-メトキシ-8-ペンチルオキシ-3-(2-ピリジン-4-イルエチル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-キナゾリン-4-オン(24mg、11%)を無色結晶として得た。

実施例7-47

実施例2-61で得られた2-アミノ-4-メトキシ-3-ペンチルオキシ-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)ベンズアミド(100mg、0.280 mmol)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(0.19ml、1.4 mmol)およびDMF(0.5ml)を混合し、この溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物(2mg、0.011mmol)を加えて、130°Cで5時間攪拌した。酢酸エチル(1.5ml)と飽和重曹水(1.5ml)を加えて、有機層を分離した後、有機層を飽和食塩水(1.5ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=25/1)を用いて精製することにより7-メトキシ-8-ペンチルオキシ-3-(2-ピリジン-4-イルエチル)-3H-キナゾリン-4-オン(5.7mg、55%)を淡黄色油状物質として得た。

実施例7-48

実施例2-51で得られた[3-メトキシ-2-ペンチルオキシ-6-(2-ピリジン-4-イルエチルカルバモイル)フェニル]酢酸エチルエステルの粗生

成物、エタノール（400ml）およびナトリウムエトキシド（1.98g、29.1mmol）を混合し、90°Cで30分間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、1N塩酸（100ml）、水（100ml）およびヘキサン-酢酸エチル溶液（2:1溶液、150ml）を加えて、水層を分離した。有機層を水（100ml）と1N塩酸（100ml）の溶液で抽出した後、水層を合わせてヘキサン-酢酸エチル溶液（2:1溶液、150ml）で洗浄した。氷冷下水層に炭酸ナトリウムを加えて溶液を塩基性にした後、水層を酢酸エチル（300ml）で2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/4）を用いて精製することにより6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-6-(2-ピリジン-4-イルエチル)-4H-イソキノリン-1,3-ジオン（31.51g、2 steps 67.5%）を淡黄色結晶として得た。

実施例7-49

実施例7-48で得られた6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2-(2-ピリジン-4-イルエチル)-4H-イソキノリン-1,3-ジオン（30.97g、80.98mmol）、塩化メチレン（150ml）およびメタノール（150ml）を混合し、この溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム（6.127g、16.2mmol）をゆっくりと加えた。室温で2時間攪拌した後、氷冷下濃塩酸をpH=1になるまで加え、室温で30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて溶液を塩基性にし、水層をクロロホルム（500ml）で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）を用いて精製した。このものに4N塩酸-ジオキサン溶液（40ml）を加え、さらに酢酸エチル（200ml）およびヘキサン（100ml）を加え生成した結晶を濾取した。この結晶を酢酸エチルで2回加熱洗浄することにより6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2-(2-ピリジン-4-イルエチル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩（22.412g、68.7%）を無色結晶として得た。

実施例 7-50

6-メトキシ-5-ペンチルオキシー-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン(116 mg、0.465 mmol)、(4-ニトロフェニル)酢酸(101.1 mg、0.558 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(81.7 mg、0.605 mmol)をDMF(2 ml)に溶解し、この溶液にWSC塩酸塩(125 mg、0.651 mmol)を氷冷下で加えた。室温で3時間攪拌後、この反応溶液に酢酸エチル(3 ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3 ml)を加えて、有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧濃縮することにより1-(6-メトキシ-5-ペンチルオキシー-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エタノンの粗生成物を得た。このものをそのまま次の反応に用いた。

実施例 7-51

実施例 7-50 で得られた 1-(6-メトキシ-5-ペンチルオキシー-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)エタノンの粗生成物をエタノール(4 ml)に溶解し、この溶液に10%パラジウム-炭素触媒(38 mg)を加えた。水素気流下3時間攪拌した後、反応液を濾過、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)を用いて精製することにより 2-(4-アミノフェニル)-1-(6-メトキシ-5-ペンチルオキシー-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)エタノン(159 mg、2 steps 89%)を無色油状物質として得た。

上記実施例 7-1~7-51 で得られた化合物の物性を表 111~127 に示す。

実施例 7-52~7-102

上記実施例 7-1~7-51 と同様にして、実施例 7-52~7-102 に示す化合物を得た。当該化合物の物性を表 127~144 に示す。

実施例 8-1

7-メトキシクマリン (300 mg、2.78 mmol) をモルホリン (3 ml) に溶解し、2時間加熱還流した。この反応溶液を室温まで冷却した後に水 (10 ml)、飽和クエン酸 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 ~ 1/2) を用いて精製することにより、(E)-[3-(6-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]-4-モルホリン (37 mg、12.0%) を無色結晶として得た。

実施例 8-2

(E)-[3-(6-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]-4-モルホリン (27 mg、0.103 mmol) をDMF (3 ml) に溶解し、この溶液に1-ブロモペンタン (20 mg、0.132 mmol、1.3 eq) と無水炭酸カリウム (40 mg、0.29 mmol、2.8 eq) を順次加えた後、90°Cで1時間加熱攪拌した。この反応溶液を室温まで冷却し、水 (30 ml) を加え、酢酸エチル (30 ml) で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (30 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 20/1) を用いて精製することにより、(E)-[3-(4-メトキシ-2-ペンチルオキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]-4-モルホリン (31 mg、90.7%) を無色油状物質として得た。

実施例 8-3

4-メトキシ-3-ペンチルオキシ桂皮酸 (500 mg、2.62 mmol、1 eq) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (371 mg、2.75 mmol、1.05 eq) をDMF (5 ml) に溶解し、この溶液にモルホリン (

684 mg、7.85 mmol、3.0 eq) とWSC塩酸塩 (526 mg、2.75 mmol、1.05 eq) を順次氷冷下で加えた。室温で12時間攪拌後、この反応溶液に冰水 (5 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) を順次加え、酢酸エチル (20 ml) で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (40 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) を用いて精製することにより、(E)-3-(3-ペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-モルホリン-4-イル-プロブ-2-エン-1-オン (343 mg、49.8%) を無色固体として得た。

実施例 8-4

窒素気流下、4-メトキシ-3-ペンチルオキシ安息香酸 (250 mg、1.05 mmol、1 eq) を塩化チオニル (1.05 ml) に溶解し、70°Cで5時間攪拌した。これを室温まで冷却した後減圧下、過剰の塩化チオニルを留去した。残渣を、氷冷下モルホリン (274 mg、3.15 mol、3.0 eq) のDMF (3 ml) 溶液に加えた。氷冷下で30分間攪拌した後、更に室温で1.5時間攪拌した。この反応溶液に水 (30 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で2回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) を用いて精製することにより、4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル) モルホリン-4-イル-メタノン (219 mg、67.9%) を油状性物質として得た。

上記実施例 8-1～8-4 で得られた化合物の物性を表145～146に示す。

実施例 8-5～8-7

上記実施例 8-1～8-4 と同様にして、実施例 8-5～8-7 に示す化合物を得た。当該化合物の物性を表146～147に示す。

表 1

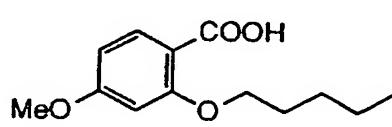
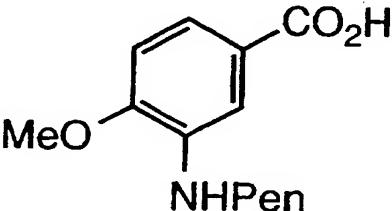
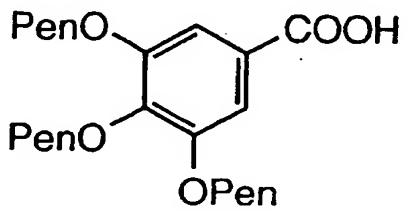
| 参考例 | 構造式 | 1H NMR (δ) ppm | MS |
|-----|---|--|--|
| 91 |  無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 10.72(1H, bs), 8.14(1H, d, J = 8.8 Hz), 6.64(1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 6.51(1H, d, J = 2.3 Hz), 4.21(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.87(3H, s), 1.83-1.95(2H, m), 1.33-1.50(4H, m), 0.95(3H, t, J = 7.0 Hz). | FAB+ 239[M+H ⁺] (70), 221(30). |
| 92 |  無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.51(1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.29(1H, d, J = 2.1 Hz), 6.78(1H, d, J = 8.1 Hz), 3.92(3H, s), 3.18(2H, t, J = 7.2 Hz), 1.6-1.75(2H, m), 1.3-1.5(4H, m), 0.93(3H, t, J = 6.5 Hz). | |
| 93 |  無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.32(2H, s), 4.0-4.1(6H, m), 1.7-1.9(6H, m), 1.30-1.55(12H, m), 0.85-0.95(9H, m). | FAB+ 381[M+H ⁺] (100), 310 (60). |

表 2

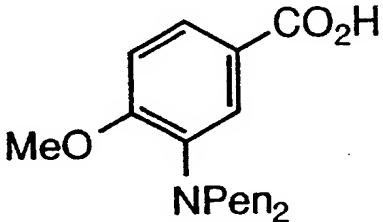
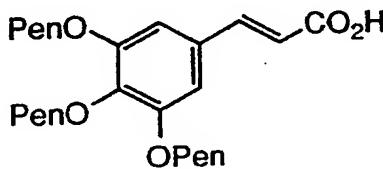
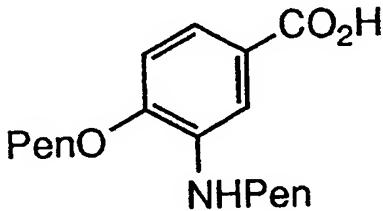
| 参考例 | 構造式 | 1H NMR (δ) ppm | MS |
|-----|---|---|--|
| 94 |  無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 8.65(1H, bs), 8.22(1H, d, J = 9.0 Hz), 7.14(1H, d, J = 9.0 Hz), 4.06(3H, s), 3.54(4H, bt), 1.8-2.1(1H, m), 1.0-1.4(11H, m), 0.81(6H, bt). | FAB+ 308[M+H ⁺] (100), 250(30). |
| 95 |  無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.67(1H, d, J = 16 Hz), 7.75(2H, s), 6.31(1H, d, J = 16 Hz), 3.9-4.1(6H, m), 1.7-1.9(6H, m), 1.30-1.55(12H, m), 0.87-1.0(9H, m). | FAB+ 407[M+H ⁺] (90), 336(60). |
| 96 |  無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.47(1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.28(1H, d, J = 2.0 Hz), 6.76(1H, d, J = 8.4 Hz), 4.06(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.18(2H, t, J = 7.1 Hz), 1.78-1.92(2H, m), 1.62-1.74(2H, m), 1.30-1.53(8H, m), 0.94(3H, t, J = 7.0 Hz), 0.93(3H, t, J = 7.0 Hz). | FAB+ 294[M+H ⁺] (50), 277(60), 185(100). |

表 3

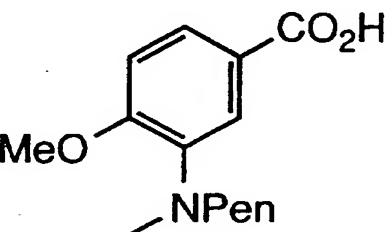
| 参考例 | 構造式 | 1H NMR (δ) ppm | MS |
|-----|--|--|--|
| 97 |  黄色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.71(1H, d, J = 16 Hz), 6.86(1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 6.77(1H, s), 6.74(1H, d, J = 8.2 Hz), 6.29(1H, d, J = 16 Hz), 3.88(3H, s), 3.14(2H, t, J = 7.1 Hz), 1.6-1.75(2H, m), 1.3-1.5(4H, m), 0.94(3H, t, J = 7.0 Hz). | FAB+ 264[M+H ⁺] (50), 237(100), 206(40). |
| 98 |  黄色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.72(1H, d, J = 16 Hz), 7.18(1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.12(1H, d, J = 2.0 Hz), 6.85(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.30(1H, d, J = 16 Hz), 3.88(3H, s), 3.08(4H, t, J = 7.7 Hz), 1.37-1.54(4H, m), 0.25-1.36(8H, m), 0.87(6H, t, J = 6.9 Hz). | FAB+ 334[M+H ⁺] (100), 276(30). |
| 99 |  淡黃色油狀 | CDCl ₃ , 300MHz 7.77(1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.66(1H, d, J = 2.0 Hz), 6.88(1H, d, J = 8.5 Hz), 3.94(3H, s), 3.04(2H, t, J = 7.8 Hz), 2.82(3H, s), 1.45-1.60(2H, m), 1.2-1.4(4H, m), 0.89(3H, t, J = 6.9 Hz). | FAB+ 252[M+H ⁺] (100), 194(50). |

表 4

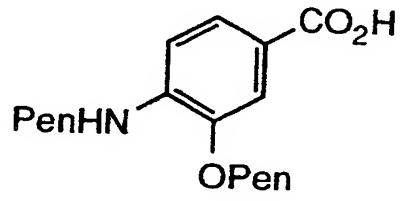
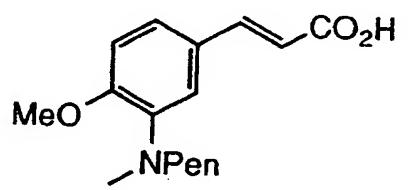
| 参考例 | 構造式 | ^1H NMR (δ) ppm | MS |
|-----|--|---|--|
| 100 |  無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.72(1H, d, J = 16 Hz), 6.84(1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 6.77(1H, d, J = 2.4 Hz), 6.72(1H, d, J = 8.1 Hz), 6.30(1H, d, J = 16 Hz), 4.03(2H, t, J = 6.3 Hz), 3.15(2H, t, J = 7.1 Hz), 1.75-1.90(2H, m), 1.60-1.73(2H, m), 1.30-1.50(8H, m), 0.94(6H, t, J = 6.9 Hz). | FAB+ 320[M+H ⁺] (70), 262(20). |
| 101 |  無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.69(1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.41(1H, d, J = 1.8 Hz), 6.54(1H, d, J = 8.1 Hz), 4.05(2H, t, J = 6.5 Hz), 3.20(2H, t, J = 7.1 Hz), 1.75-1.90(2H, m), 1.60-1.75(2H, m), 1.30-1.50(8H, m), 0.85-1.2(6H, m). | FAB+ 294[M+H ⁺] (50), 293(100), 236(20). |
| 102 |  淡黃色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.72(1H, d, J = 16 Hz), 7.17(1H, bs), 6.88(1H, bs), 6.33(1H, s, J = 16 Hz), 3.92(3H, s), 3.07(2H, bs), 2.82(3H, bs), 1.4-1.6(2H, m), 1.2-1.4(4H, m), 0.88(3H, t, J = 6.8 Hz). | FAB+ 278[M+H ⁺] (100), 220(30). |

表 5

| 参考例 | 構造式 | 1H NMR (δ) ppm | MS |
|-----|----------|--|--|
| 103 | 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.72(1H, d, J = 16 Hz), 7.42(1H, d, J = 2.1 Hz), 7.36(1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 6.85(1H, d, J = 8.5 Hz), 6.33(1H, d, J = 16 Hz), 3.93(3H, s), 2.91(2H, t, J = 7.4 Hz), 1.60-1.75(2H, m), 1.30-1.50(4H, m), 0.91(3H, t, J = 7.1 Hz). | FAB+ 281[M+H ⁺] (60), 280(100). |
| 104 | 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.73(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.43(1H, s), 6.54(1H, d, J = 8.4 Hz), 4.05(2H, t, J = 6.3 Hz), 2.94(3H, s), 1.73-1.90(2H, m), 1.30-1.55(4H, m), 0.94(3H, t, J = 6.9 Hz). | FAB+ 238[M+H ⁺] (80), 220(60), 169(100). |
| 105 | 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.67(1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.41(1H, d, J = 1.8 Hz), 6.61(1H, d, J = 8.4 Hz), 3.18(2H, t, J = 8.3 Hz), 3.12(2H, t, J = 8.3 Hz), 1.6-1.8(4H, m), 1.30-1.50(8H, m), 0.94(6H, t, J = 6.9 Hz). | 293[M+H ⁺] (40), 292(100). |

表 6

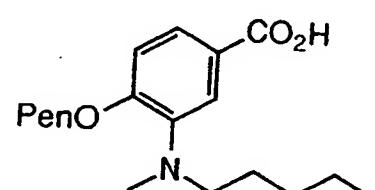
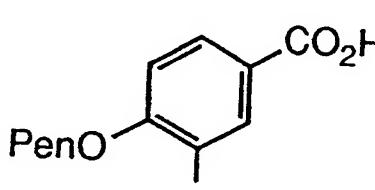
| 参考例 | 構造式 | 1H NMR (δ) ppm | MS |
|-----|---|--|---|
| 106 |  無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.71(1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.62(1H, d, J=2.1 Hz), 6.86(1H, d, J=8.4 Hz), 4.06(2H, t, J=6.6 Hz), 3.05(2H, t, J=7.7 Hz), 2.83(3H, s), 1.80-1.95(2H, m), 1.20-1.65(10H, m), 0.94(6H, t, J=7.0 Hz), 0.89(6H, t, J=7.0 Hz). | FAB+ 308[M+H ⁺] (20), 185(100). |
| 107 |  淡黄色油状 | CDCl ₃ , 300MHz 9.85(1H, s), 7.72(1H, d, J=2.1 Hz), 7.63(1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 6.91(1H, d, J=8.4 Hz), 2.94(2H, t, J=7.4 Hz), 1.80-1.93(2H, m), 1.6-1.78(2H, m), 1.20-1.60(8H, m), 0.94(3H, t, J=7.2 Hz), 0.92(3H, t, J=7.2 Hz). | FAB+ 295[M+H ⁺] (80), 294(100), 225(40). |
| 108 |  無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 8.29(1H, d, J=2.1 Hz), 8.02(1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 6.91(1H, d, J=9.0 Hz), 4.10(2H, t, J=6.5 Hz), 1.80-1.95(2H, m), 1.30-1.60(4H, m), 0.95(3H, t, J=7.2 Hz). | FAB+ 288[M+H ⁺] (30), 218(30). |

表 7

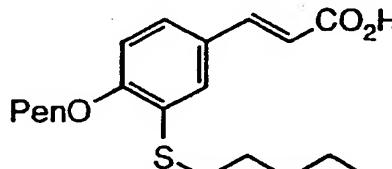
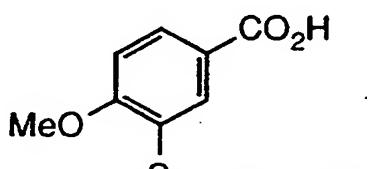
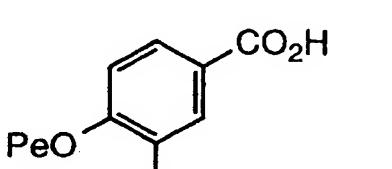
| 参考例 | 構造式 | 1H NMR (δ) ppm | MS |
|-----|---|---|---|
| 109 |  無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.71(1H, d, J = 16 Hz), 7.41(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.33(1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 6.83(1H, d, J = 8.7 Hz), 6.31(1H, d, J = 16 Hz), 4.06(2H, t, J = 6.5 Hz), 2.90(2H, t, J = 7.4 Hz), 1.80-1.95(2H, m), 1.60-1.77(2H, m), 1.30-1.56(8H, m), 0.94(3H, t, J = 8.0 Hz), 0.91(3H, t, J = 8.0 Hz). | FAB+ 337[M+H ⁺] (50), 266(50). |
| 111 |  無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.95(1H, s), 7.93(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.88(1H, d, J = 8.4 Hz), 3.97(3H, s), 2.95(2H, t, J = 7.4 Hz), 1.65-1.80(2H, m), 1.30-1.55(4H, m), 0.91(3H, t, J = 7.2 Hz). | FAB+ 255[M+H ⁺] (30), 254(40). |
| 112 |  無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.94(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.89(1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 6.85(1H, d, J = 2.0 Hz), 4.10(2H, t, J = 6.6 Hz), 2.94(2H, t, J = 7.4 Hz), 1.77-1.95(2H, m), 1.60-1.75(2H, m), 1.3-1.5(8H, m), 0.91(3H, t, J = 7.1 Hz). | FAB+ 311[M+H ⁺] (50), 310(100), 240(40). |

表 8

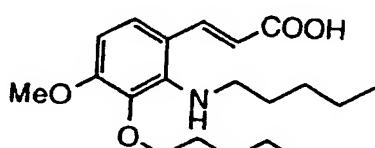
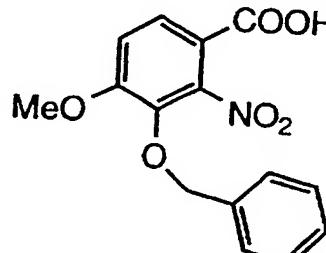
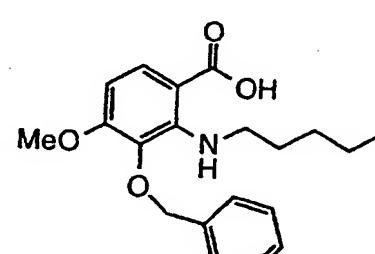
| 参考例 | 構造式 | ^1H NMR (δ) ppm | MS |
|-----|---|-----------------------------------|----|
| 113 |  無色結晶 | | |
| 114 |  無色結晶 | | |
| 115 |  無色結晶 | | |

表 9

| 参考例 | 構造式 | 1H NMR (δ) ppm | MS |
|-----|-----------|--|----|
| 116 | 茶色結晶 | DMSO-d6,300MHz 7.39(1H,d,J=8.8Hz) 6.48(1H,d,J=8.8Hz) 3.80(3H,s) 3.32(2H,t,J=6.9Hz) 1.35-1.50(2H,m) 1.20-1.33(4H,m) 0.85(3H,t,J=7.0Hz) | |
| 117 | 淡黃色結晶 | CDCl3,300MHz 7.87(1H,d,J=15.6Hz) 7.17(1H,d,J=8.7Hz) 6.39(1H,d,J=8.7Hz) 6.27(1H,d,J=15.6Hz) 3.96(2H,t,J=6.8Hz) 3.86(3H,s) 1.70-1.85(2H,m) 1.30-1.50(4H,m) 0.94(3H,t,J=7.1Hz) | |
| 118 | 灰色結晶 | CDCl3,300MHz 7.37(1H,s) 6.13(1H,s) 3.94(2H,t,J=6.8Hz) 3.86(3H,s) 1.75-1.85(2H,m) 1.35-1.50(4H,m) 0.93(3H,t,J=7.2Hz) | |

表 10

| 参考例 | 構造式 | 1H NMR (δ) ppm | MS |
|-----|----------|---|---|
| 119 | 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.86(1H, d, J=8.8Hz) 6.84(1H, d, J=8.8Hz) 4.26(2H, s) 3.97(2H, t, J=6.7Hz) 3.91(3H, s) 2.09(3H, s) 1.75-1.90(2H, m) 1.30-1.50(4H, m) 0.95(3H, t, J=7.1Hz) | FAB+ 299[M+H ⁺] (50) 289(60) |
| 120 | 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 8.29(1H, d, J=2.1 Hz) 8.02(1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz) 6.91(1H, d, J=9.0 Hz) 4.10(2H, t, J=6.5 Hz) 1.80-1.95(2H, m) 1.30-1.60(4H, m) 0.95(3H, t, J=7.2 Hz) | 288[M+H ⁺] (30) 218(30) |
| 121 | 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.66(1H, d, J=9.0Hz) 7.47(1H, s) 7.19(1H, d, J=9.0Hz) 4.09(2H, t, J=6.6Hz) 2.93(2H, t, J=7.4Hz) 1.30-1.90(12H, m) 0.94(3H, t, J=7.5Hz) 0.92(3H, t, J=7.5Hz) | FAB+ 311[M+H ⁺] (50) 310(100) 240(40) |

表 1 1

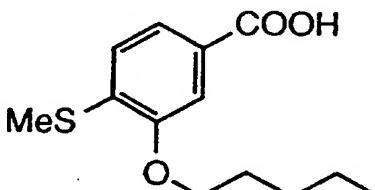
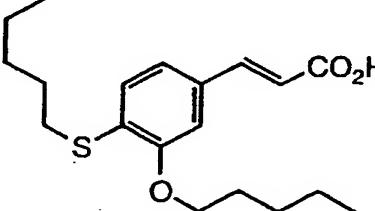
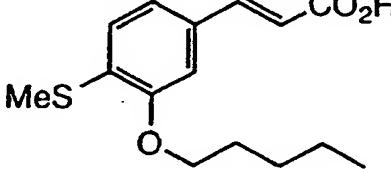
| 参考例 | 構造式 | 1H NMR (δ) ppm | MS |
|-----|---|--|--|
| 122 |  無色結晶 | CDCl ₃ ,300MHz 7.71(1H,d,J=8.2Hz) 7.48(1H,s) 7.14(1H,d,J=8.2Hz) 4.11(2H,t,J=6.5Hz) 2.47(3H,s) 1.80-1.90(2H,m) 1.30-1.55(4H,m) 0.95(3H,t,J=7.2Hz) | FAB+ 255[M+H ⁺] (30) 254(50) |
| 123 |  無色結晶 | CDCl ₃ ,300MHz 7.71(1H,d,J=16.2Hz) 7.08-7.19(2H,m) 6.97(1H,s) 6.38(1H,d,J=16.2Hz) 4.06(2H,t,J=6.5Hz) 2.912(2H,t,J=7.5Hz) 1.30-1.95(12H,m) 0.87-0.98(6H,m) | FAB+ 337[M+H ⁺] (40) 336(100) |
| 124 |  無色結晶 | CDCl ₃ ,300MHz 7.72(1H,d,J=15.9Hz) 7.08-7.15(2H,m) 6.96(1H,s) 6.39(1H,d,J=15.9Hz) 4.06(2H,t,J=6.5Hz) 2.45(3H,s) 1.80-1.90(2H,m) 1.35-1.60(4H,m) 0.95(3H,t,J=7.4Hz) | FAB+ 281[M+H ⁺] (20) 280(40) |

表 1 2

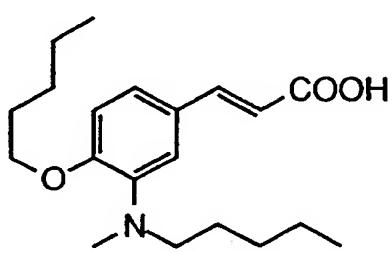
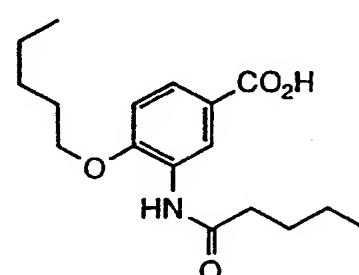
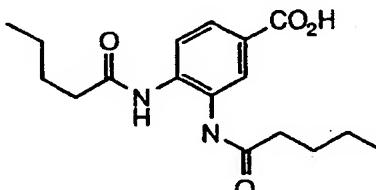
| 参考例 | 構造式 | ^1H NMR (δ) ppm | MS |
|-----|---|---|--|
| 125 |  無色結晶 | $\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}$ 7.72(1H,d,J=15.9Hz) 7.11(1H,d,J=8.2Hz) 7.10(1H,s) 6.82(1H,d,J=8.2Hz) 6.30(1H,d,J=15.9Hz) 4.05(2H,t,J=6.6Hz) 3.05(2H,t,J=7.8Hz) 2.81(3H,s) 1.80-1.95(2H,m) 1.20-1.65(10H,m) 0.94(3H,t,J=7.1Hz) 0.89(3H,t,J=7.1Hz) | |
| 126 |  無色結晶 | $\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}$ 9.04(1H,bs) 7.82(1H,d,J=8.7Hz) 7.72(1H,bs) 6.90(1H,d,J=8.7Hz) 4.11(2H,t,J=6.6Hz) 2.42(2H,t,J=7.5Hz) 1.63-1.94(4H,m) 1.33-1.53(6H,m) 0.96(6H,t,J=7.4Hz) | |
| 127 |  無色結晶 | | FAB+ 321[M+H ⁺] (60) 219(100) |

表 1 3

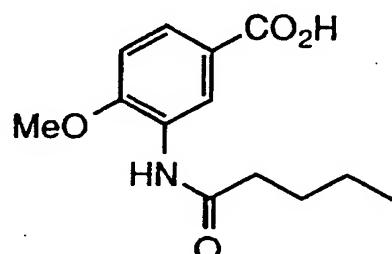
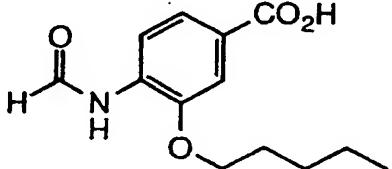
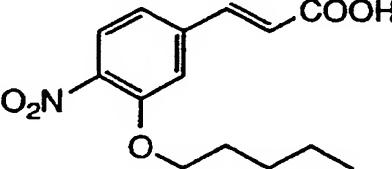
| 参考例 | 構造式 | 1H NMR (δ) ppm | MS |
|-----|--|--|---|
| 128 |  無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 9.05(1H,bs) 7.83(1H,d,J=8.7Hz) 6.91(1H,d,J=8.7Hz) 3.95(3H,s) 2.41(2H,t,J=7.5Hz) 1.65-1.80(2H,m) 1.35-1.48(2H,m) 0.95(3H,t,J=7.3Hz) | FAB+ 252[M+H ⁺] (70) 185(100) |
| 129 |  無色結晶 | DMSO-d ₆ , 300MHz 12.8(1H,s) 9.71(1H,s) 8.40(1H,s) 8.32(1H,d,J=8.4Hz) 7.52(1H,d,J=8.4Hz) 7.59(1H,s) 4.07(2H,t,J=6.6Hz) 1.75-1.83(2H,m) 1.30-1.50(4H,m) 0.90(3H,t,J=7.1Hz) | FAB+ 252[M+H ⁺] (100) 182(100) |
| 130 |  淡黃色結晶 | | |

表 1 4

| 参考例 | 構造式 | ^1H NMR (δ) ppm | MS |
|-----|-----------|---|---------------------------------------|
| 131 | 淡黄色結晶 | DMSO-d6,300MHz 7.26(1H,d,J=15.7Hz) 7.03(1H,s) 6.89(1H,d,J=8.2Hz) 6.59(1H,d,J=8.2Hz) 6.19(1H,d,J=15.7Hz) 5.08(2H,bs) 3.98(2H,t,J=6.5Hz) 1.68-1.80(2H,m) 1.27-1.50(4H,m) 0.90(3H,t,J=7.1Hz) | FAB+ 250[M+H+] (60) 249(100) |

表 15

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ¹ H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 | |
|-----|-----|---|---|--|--|---|---|
| 1-1 | | CDCl ₃ , 300MHz 106.5~107.3°C | 7.54(1H, d, J=15.5, 15.3 Hz) 7.05(2H, d, J=8.4 Hz) 7.05(1H, dd, J=8.2, 1.9 Hz) 7.00(1H, d, J=19.1 Hz) 6.83(1H, d, J=8.2 Hz) 6.81(2H, d, J=8.4 Hz) 6.18(1H, d, J=15.5 Hz) 6.09(1H, bs) 5.6-5.7(1H, m) 4.00(2H, t, J=6.8 Hz) 3.87(3H, s) 3.61(2H, q, J=6.8 Hz) | 2.80(2H, t, J=6.8 Hz) 1.7-1.9(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.93(3H, t, J=7.0 Hz) | KBr 3231 1646 1516 | FAB+ 384 [M ⁺ H] ⁺ (50) 136(100) | C ₁₀ H ₁₁ N ₁₂ 理論値 C: 72.04% H: 7.62% N: 3.65% 分析値 C: 72.04% H: 7.81% N: 3.64% |
| 1-2 | | DMSO-d ₆ , 300MHz 126~127°C | 9.14(1H, s) 7.97(1H, t) 7.31(1H, d, J=15.8 Hz) 6.93-7.12(5H, m) 6.67(2H, d, J=8.4 Hz) 6.46(1H, d, J=15.8 Hz) 4.04(2H, t, J=6.9 Hz) 3.97(2H, t, J=6.6 Hz) 3.26-3.37(2H, m) 2.63(2H, t, J=6.5 Hz) 1.66-1.77(2H, m) 1.26-1.46(7H, m) | 0.89(3H, t, J=7.2 Hz) | FAB+ 398 [M ⁺ H] ⁺ (52) 276(23) 261(100) 190(85) 162(86) | | |
| 1-3 | | DMSO-d ₆ , 300MHz 126~127°C | 9.15(1H, s) 7.97(1H, t) 7.32(1H, d, J=15.7 Hz) 6.94-7.13(5H, m) 6.68(2H, d, J=8.4 Hz) 6.47(1H, d, J=15.7 Hz) 3.95-4.00(4H, m) 3.25-3.38(2H, m) 2.65(2H, t, J=7.5 Hz) 1.64-1.78(4H, m) 1.27-1.47(8H, m) 0.81-0.94(6H, m) | 440 [M ⁺ H] ⁺ (50) 318(14) 303(44) 232(32) 167(100) | FAB+ 440 [M ⁺ H] ⁺ (50) 318(14) 303(44) 232(32) 167(100) | | |

表 1 6

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|-------------------|---|--|--|------|---|
| | | | (DMSO-d ₆ , 300MHz) | KBr | | | |
| 1-4 | | 123~125°C 無色結晶 | 9.15(1H, s) 7.98(1H, t, J=5.5 Hz) 7.33(1H, d, J=15.7 Hz) 7.13(1H, d, J=2.0 Hz) 7.09(1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz) 7.01(2H, d, J=8.4 Hz) 6.97(1H, d, J=8.3 Hz) 6.68(2H, d, J=8.4 Hz) 6.48(1H, d, J=15.8 Hz) 3.98(2H, d, J=6.5 Hz) 3.78(3H, s) 3.78(3H, s) | 3.33(2H, m) 2.64(2H, t, J=7.5) 1.71(2H, m) 1.44(2H, m) 0.94(3H, t, J=7.4 Hz) 7.01(2H, t, J=7.5 Hz) 1.72(2H, m) 1.41(2H, m) 1.37-1.25(4H, m) 0.88(3H, t, J=6.9 Hz) 7.01(2H, d, J=8.4 Hz) 6.96(1H, d, J=8.3 Hz) 6.68(2H, d, J=8.3 Hz) 6.47(1H, d, J=15.8 Hz) 3.97(2H, t, J=6.6 Hz) 3.78(3H, s) 3.33(2H, m) | 3484 3305 1644 1589 1549 1516 1260 1241 1140 1018 | FAB+ | KBr |
| 1-5 | | 117~118°C 無色結晶 | 9.14(1H, s) 7.97(1H, t, J=5.6 Hz) 7.32(1H, d, J=15.7 Hz) 7.12(1H, d, J=2.0 Hz) 7.09(1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz) 7.01(2H, d, J=8.4 Hz) 6.96(1H, d, J=8.3 Hz) 6.68(2H, d, J=8.3 Hz) 6.47(1H, d, J=15.8 Hz) 3.97(2H, t, J=6.6 Hz) 3.78(3H, s) 3.33(2H, m) | 2.64(2H, t, J=7.5 Hz) 1.72(2H, m) 1.41(2H, m) 1.37-1.25(4H, m) 0.88(3H, t, J=6.9 Hz) 7.01(2H, d, J=8.4 Hz) 6.96(1H, d, J=8.3 Hz) 6.68(2H, d, J=8.3 Hz) 6.47(1H, d, J=15.8 Hz) 3.97(2H, t, J=6.6 Hz) 3.78(3H, s) 3.33(2H, m) | 3456 2952 1652 1614 1594 1548 1514 1342 1259 1243 | FAB+ | KBr |
| 1-6 | | 123~124°C 無色結晶 | 9.14(1H, s) 7.97(1H, t, J=5.6 Hz) 7.32(1H, d, J=15.9 Hz) 7.12(1H, d, J=2.0 Hz) 7.08(1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz) 7.00(2H, d, J=8.4 Hz) 6.95(1H, d, J=8.3 Hz) 6.68(2H, d, J=8.3 Hz) 6.47(1H, d, J=15.8 Hz) 3.96(2H, t, J=6.6 Hz) 3.78(3H, s) 3.33 (2H, m) | 2.64(2H, t, J=7.5 Hz) 1.70(2H, m) 1.40(2H, m) 1.37-1.22(6H, m) 0.84(3H, t, J=6.9 Hz) 7.08(1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz) 7.00(2H, d, J=8.4 Hz) 6.95(1H, d, J=8.3 Hz) 6.68(2H, d, J=8.3 Hz) 6.47(1H, d, J=15.8 Hz) 3.96(2H, t, J=6.6 Hz) 3.78(3H, s) 3.33 (2H, m) | 3280 2933 1650 1614 1598 1538 1516 1259 1237 1138 | FAB+ | $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ |

表 17

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ¹ H NMR (δ) ppm (DMSO-d ₆ , 300MHz) | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|----------------|--|---|--|---|
| 1-7 | | 176.6~177.2 °C | 9.8(1H, s) 9.2(1H, s) 7.5(2H, d, J=9 Hz) 7.4(1H, d, J=18 Hz) 7.2(1H, s) 7.1(1H, d, J=6 Hz) 7.0(1H, d, J=6 Hz) 6.7(2H, d, J=9 Hz) 6.6(1H, d, J=18 Hz) 4.0(2H, t, J=7.5 Hz) 3.8(3H, s) 1.7-1.8(2H, m) | 1.3-1.5(4H, m) 0.9(3H, t, J=7.5 Hz) | KBr 3280 2934 [M ⁺ H ⁺] (20) 1654 169(100) 1619 1511 | FAB+ 356 [M ⁺ H ⁺] (20) C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 理論値 C: 70.96% H: 7.09% N: 3.94% 分析値 C: 70.66% H: 7.23% N: 4.08% |
| 1-8 | | | 7.6(1H, d, J=15 Hz) 7.1(2H, d, J=9 Hz) 7.0(1H, d, J=9 Hz) 7.0(1H, s) 6.8(2H, d, J=9 Hz) 6.6(1H, bs) 6.3(1H, d, J=15 Hz) 6.0(1H, bs) 4.5(2H, d, J=3 Hz) 4.0(2H, t, J=7.5 Hz) 3.9(3H, s) 1.8-1.9(2H, m) | 1.3-1.5(4H, m) 0.9(3H, t, J=7.5 Hz) | KBr 3221 1513 [M ⁺ H ⁺] (40) 1264 | FAB+ 370 [M ⁺ H ⁺] (40) C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ 理論値 C: 71.52% H: 7.37% N: 3.79% 分析値 C: 71.64% H: 7.48% N: 3.82% |
| 1-9 | | | 7.51(1H, d, J=15.5 Hz) 7.04(1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz) 7.00(1H, d, J=2.4 Hz) 7.00(2H, d, J=8.3 Hz) 6.82(1H, d, J=8.4 Hz) 6.78(2H, d, J=8.3 Hz) 6.51(1H, bs) 6.21(1H, d, J=15.5 Hz) 5.73(1H, bs) 4.00(2H, t, J=6.8 Hz) 3.86(3H, s) 3.38(2H, q, J=6.7 Hz) | 2.59(2H, t, J=7.4 Hz) 1.7-1.9(2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) 0.92(3H, t, J=7.0 Hz) | Neat 3300 2932 [M ⁺ H ⁺] (95) 1652 247(50) 1594 177(100) 1514 1260 | FAB+ 398 [M ⁺ H ⁺] (95) C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ |

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|---|--|---|--|------|
| 1-10 | | CDCl ₃ , 300MHz 7.52(1H, d, J=15.5 Hz) 7.27(1H, bs) 7.16(1H, t, J=7.6 Hz) 7.01(1H, dd, J=8.3, 1.8 Hz) 6.97(1H, d, J=1.8 Hz) 6.80 (1H, d, J=8.3 Hz) 6.77 (1H, d, J=7.6 Hz) 6.76 (1H, s) 6.71(1H, t, J=7.6 Hz) 6.19(1H, d, J=15.5 Hz) 5.82(1H, bs) 3.97(2H, t, J=6.8 Hz) | 3.85(3H, s) 3.61(2H, q, J=6.8 Hz) 2.79(2H, t, J=6.8 Hz) 1.7-1.9(2H, m) 1.3-1.9(4H, m) 0.91(3H, t, J=7.1 Hz) | Neat FAB+ [M ⁺ H ⁺] (40) HRFAB(m/z) 理論値 $C_{12}H_{18}NO_4$ 384.5006 分析値 384.2166 | $C_{12}H_{18}NO_4$ | |
| 1-11 | | CDCl ₃ , 300MHz 7.82(1H, bs) 7.60(1H, d, J=15.5 Hz) 7.14(1H, t, J=7.9 Hz) 7.06(1H, d, J=8.5 Hz) 7.06(1H, d, J=7.9 Hz) 7.01(1H, s) 6.92(1H, d, J=7.9 Hz) 6.83(1H, d, J=8.5 Hz) 6.81(1H, d, J=7.9 Hz) 6.24(1H, d, J=15.5 Hz) 6.17(1H, bs) 4.01(2H, t, J=6.8 Hz) | 3.88(3H, s) 3.52(2H, q, J=7.0 Hz) 2.93(2H, t, J=7.0 Hz) 1.8-1.9(2H, m) 1.2-1.5(4H, m) 0.94(3H, t, J=7.0 Hz) | Neat FAB+ [M ⁺ H ⁺] (100) 1655 1594 1513 1260 | $[M^+H^+] (100)$ $C_{16}H_{24}NO_4$ 384 分析値 390.2638 | |
| 1-12 | | CDCl ₃ , 300MHz 7.54(1H, d, J=15.5 Hz) 7.07(1H, dd, J=8.3, 1.9 Hz) 7.02(1H, d, J=1.9 Hz) 6.85(1H, d, J=8.3 Hz) 6.23(1H, d, J=15.5 Hz) 5.52(1H, br) 4.02(2H, t, J=6.9 Hz) 3.88(3H, s) | 1.8-1.9(4H, m) 1.2-1.8(10H, m) 1.0-1.1(2H, m) 0.94(3H, t, J=7.1 Hz) | Neat FAB+ [M ⁺ H ⁺] (40) 2927 247(35) 1513 1260 | $C_{16}H_{24}NO_4$ 390.5486 分析値 390.2638 | |

表 1 9

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm $^{-1}$ | MS | 元素分析 |
|------|-----|-------------------|--|--|--|--|
| 1-13 | | 125~126°C 無色结晶 | CDCl ₃ , 300MHz 8.53-8.55(2H, m) 7.56(1H, d, J=15.7 Hz) 7.16-7.18(2H, m) 7.06(1H, dd, J=8.0, 2.1 Hz) 6.85(1H, d, J=8.0 Hz) 6.19(1H, d, J=15.7 Hz) 5.01 (1H, t) 4.06(2H, t, J=7.2 Hz) 3.88(3H, s) 3.68 (2H, q, J=6.9 Hz) 2.91(2H, t, J=6.9 Hz) | 1.80-1.90(2H, m) 1.32-1.51(4H, m) 0.93(3H, t, J=6.9 Hz) 0.94(3H, t, J=7.0 Hz) | Neat FAB+ [M ⁺ H ⁺] (100) 1615 1263 | C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₃ C: 71.71% H: 7.66% N: 7.60% 分析值 C: 71.63% H: 7.82% N: 7.59% |
| 1-14 | | 91~93°C 無色结晶 | CDCl ₃ , 300MHz 8.53-8.60(2H, m) 7.63(1H, d, J=7.7, 1.8 Hz) 7.53(1H, d, J=15.6 Hz) 7.03-7.22(4H, m) 6.84 (1H, d, J=8.3 Hz) 6.63(1H, br s) 6.25(1H, d, J=15.6 Hz) 4.03(2H, t, J=6.9 Hz) 3.88(3H, s) 3.81(2H, q, J=6.2 Hz) 3.07(2H, t, J=6.2 Hz) 1.81-1.89(2H, m) | 1.36-1.49(4H, m) 0.94(3H, t, J=7.0 Hz) 0.94(3H, t, J=7.0 Hz) | Neat FAB+ [M ⁺ H ⁺] (100) 3249 2951 1634 1592 1513 1238 1134 | C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₃ C: 71.71% H: 7.66% N: 7.60% 分析值 C: 71.76% H: 7.85% N: 7.56% |
| 1-15 | | 淡黄色油状 | CDCl ₃ , 300MHz | 1.31-1.53(4H, m) 0.93(3H, t, J=7.1 Hz) | Neat FAB+ [M ⁺ H ⁺] (100) 1645 1592 1434 1261 1139 | |

表 20

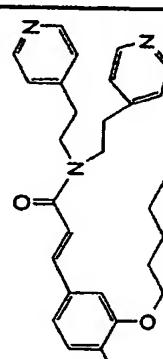
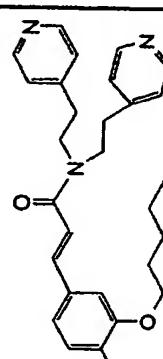
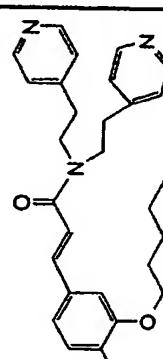
| 实验例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | $^{13}\text{C NMR}$ (ppm) | MS | 元素分析 |
|------|---|-------------------|--|---|---|---|
| 1-16 |  | 114~116°C 无色结晶 | CDCl ₃ , 300MHz 8.52-8.54(4H, m) 7.61(1H, d, J=15.0 Hz) 7.05-7.20(4H, m) 6.95(1H, d, J=1.9 Hz) 6.87(1H, d, J=8.8 Hz) 6.47(1H, d, J=1.5 Hz) 4.03(2H, t, J=6.7 Hz) 3.90 (3H, s) 3.50-3.67(4H, m) 2.80-2.99(4H, m) 1.83-1.94(2H, m) | 1.34-1.54(4H, m) 0.94(3H, t, J=7.3 Hz) | Neat FAB+ 2953 474 1642 [M ⁺ H] ⁺ (36) 1596 369(23) 1510 247(50) 1260 177(73) 106(100) | C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₃ 理論値 C: 73.54% H: 7.45% N: 8.87% 分析値 C: 73.65% H: 7.62% N: 8.88% |
| 1-17 |  | 无色结晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.44(1H, d, J=15.4 Hz) 7.00-2H, d, J=8.3 Hz) 6.7-7.1(4H, m) 6.77(2H, d, J=8.3 Hz) 6.31(1H, d, J=15.4 Hz) 4.02(2H, t, J=6.7 Hz) 3.87(3H, s) 3.6-3.7(2H, m) 2.99(3H, s) **2.8-2.9(2H,) 1.8-1.9(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) | 0.93(3H, t, J=7.1 Hz) | Neat FAB+ 3220 398 2931 [M ⁺ H] ⁺ (70) 1643 247(100) 1584 177(80) 1514 | |
| 1-18 |  | 无色结晶 | DMSO-d6, 300MHz 9.14(1H, s) 7.98(1H, d) 7.32(1H, d, 15.8 Hz) 6.94-7.15(5H, m) 6.67(2H, d, J=8.4 Hz) 6.47(1H, d, J=15.8 Hz) 3.99(2H, t, J=6.7 Hz) 3.77(3H, s) 3.29-3.36(2H, m) 2.64(2H, t, J=7.5 Hz) 1.70-1.85(1H, m) 1.61(2H, q, J=6.7 Hz) | 0.92(6H, t, J=6.6 Hz) | FAB+ 384 [M ⁺ H] ⁺ (70) 247(44) 176(100) | |

表 2 1

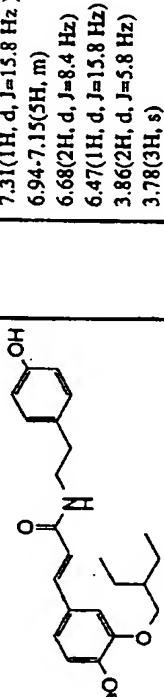
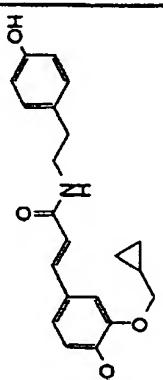
| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm $^{-1}$ | MS | 元素分析 |
|------|---|--|--|---|---|------|
| 1-19 |  | DMSO-d6,300MHz 9.15(1H, s) 7.98(1H, t) 7.31(1H, d, J=15.8 Hz) 6.94-7.15(5H, m) 6.68(2H, d, J=8.4 Hz) 6.47(1H, d, J=15.8 Hz) 3.86(2H, d, J=5.8 Hz) 3.78(3H, s) 3.27-3.39(2H, m) 2.64(2H, t, J=7.2 Hz) 1.57-1.68(1H, m) 1.33-1.53(4H, m) | 0.90(6H, t, J=7.4 Hz) | FAB+ 398 [M $^{\bullet}$ H $^{\bullet}$](24) 261(14) 176(100) | | |
| 1-20 |  | DMSO-d6,300MHz 9.14(1H, s) 7.97(1H, t, J=5.7 Hz) 7.30(1H, d, J=15.6 Hz) 6.94-7.09(5H, m) 6.67(2H, d, J=8.4 Hz) 6.46(1H, d, J=15.6 Hz) 3.81(2H, d, J=6.9 Hz) 3.78(3H, s) 3.29-3.35(2H, m) 2.63(2H, t, J=7.5 Hz) 1.14-1.29(1H, m) 0.53-0.60(2H, m) | 0.28-0.32(2H, m) | FAB+ 368 [M $^{\bullet}$ H $^{\bullet}$](37) 231(36) 176(100) | | |
| 1-21 |  | CDCl ₃ ,300MHz 7.56(1H, d, J=15.6 Hz) 7.17(2H, d, J=8.51 Hz) 7.07(1H, d, J=8.27 Hz) 7.03(1H, s) 6.85(1H, d, J=8.27 Hz) 6.79(2H, d, J=8.51 Hz) 6.25(1H, d, J=15.6 Hz) 6.17(1H, d, J=7.58 Hz) 5.68(1H, bs) 5.28(1H, bs) 4.70-4.80(2H, m) 4.03(2H, t, J=6.89 Hz) | 3.89(1H, s) 3.15(1H, dd, J=13.8, 5.68 Hz) 3.03(1H, dd, J=13.8, 7.96 Hz) 1.80-1.4(2H, m) 1.34-1.53(4H, m) 0.95(3H, t, J=7.08 Hz) | KBr 3600- 427 [M $^{\bullet}$ H $^{\bullet}$](20) 3000 1652 247(50) 1612 136(70) | FAB+ C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₃ C: 67.59% H: 7.09% N: 6.57% 分析値 C: 67.30% H: 7.17% N: 6.55 % | |

表 22

| 实例 | 构造式 | 熔点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 | |
|------|-----|---|--|--|---|---|--------|
| 1-22 | | 7.04(1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$) 7.01(1H, s) 6.96(2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$) 6.83(1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$) 6.73(2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$) 6.26(1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$) 6.20(1H, bs) 6.13(1H, bd) 4.9-5.1(1H, m) 4.01(2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$) 3.88(3H, s) | CDCl ₃ , 300MHz 7.55(1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$) 3.74(3H, s) 3.0-3.2(2H, m) 1.8-1.9(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.93(3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$) | Neat 3283 1747 1658 1514 1261 | HRFAB(m/z) C ₂₅ H ₃₂ NO ₆ 442.5370 442.2238 | | |
| 1-23 | | 188~ 190°C | 8.55(2H, s) 7.95(1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$) 7.34(1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$) 7.14(1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$) 7.09(1H, dd, $8.2, 2.0\text{ Hz}$) 6.97(1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$) 6.54(1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$) 6.44(1H, s) 6.41(1H, s) 3.93-4.05(3H, m) 3.78(3H, s) 2.80(1H, dd, $J=16.3, 5.2\text{ Hz}$) | DMSO-d6, 300MHz 2.65(2H, t) 2.46(1H, dd, $J=13.6, 9.4\text{ Hz}$) 1.28-1.9(8H, m) 0.90(3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$) | Neat 3347 2941 1518 1257 | FAB+ C ₂₄ H ₃₁ NO ₃ 理論値 C: 70.57% H: 7.34% N: 3.29% 分析値 C: 70.17% H: 7.43% N: 3.23% | |
| 1-24 | | 114~ 116°C | 7.45(1H, d, $J=15.7\text{ Hz}$) 7.05(1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{ Hz}$) 7.01(1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$) 6.87(1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$) 6.84(1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$) 6.70-6.73(2H, m) 6.18(1H, d, $J=15.7\text{ Hz}$) 5.54-5.61(2H, m) 4.01(2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$) 3.88(3H, s) 3.87(3H, s) 3.67(2H, q, $J=6.7\text{ Hz}$) | CDCl ₃ , 300MHz 2.82(2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$) 1.80-1.9(2H, m) 1.33-1.5(4H, m) 0.93(3H, t, $J=6.7\text{ Hz}$) | Neat 3244 2930 1516 1258 | FAB+ C ₂₄ H ₃₁ NO ₃ 理論値 C: 69.71% H: 7.56% N: 3.39% 分析値 C: 69.73% H: 7.71% N: 3.36% | 淡黄色柱状晶 |

表 2 3

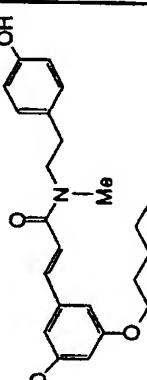
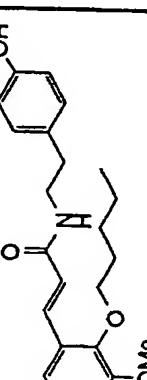
| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm DMSO-d ₆ ,300MHz | ^1H NMR (δ) ppm DMSO-d ₆ ,300MHz | $^1\text{R}_{\text{cm}^{-1}}$ KBr | MS FAB+ | 元素分析 | |
|------|---|----------------------|---|---|---|--|--|--|
| 1-25 |  | 92.5~95.3°C (分解点) | 9.54(1H, s) 9.36(1H, s) 8.30(1H, b) 7.23(1H, d, J=15.8 Hz) 7.00(2H, d, J=8.4 Hz) 6.67(2H, d, J=8.4 Hz) 6.50(1H, d, J=15.8 Hz) 6.50(2H, s) 6.31(1H, s) 3.8~4.0(2H, m) 3.2~3.3(4H, m) 2.5~2.7(2H, m) | 1.2~1.4(4H, m) 0.88(3H, t, J=7.0 Hz) | 3377 2954 1655 1586 | [M+H] ⁺ (40) [M+H] ⁺ (40) | | |
| 1-26 |  | | DMSO-d ₆ ,300MHz | 9.5(1H, s) 9.2(1H, bs) 7.3(1H, d, J=15 Hz) 7.0(1H, d, J=9 Hz) 6.6(1H, d, J=9 Hz) 6.2~6.9(3H, s) 6.0(1H, d, J=15 Hz) 3.9(3H, t, J=7.5 Hz) 3.8~3.9(1H, m) 3.6~3.7(1H, m) 3.4~3.5(1H, m) 3.2~3.4(1H, m) | 2.8~3.6(3H, m) 2.6~2.8(2H, m) 1.6~1.8(2H, m) 1.2~1.5(4H, m) 0.89(3H, t, J=7.5 Hz) | 3330 2933 2360 2341 1590 | [M+H] ⁺ (30) [M+H] ⁺ (30) | $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ 理論値 C: 72.04% H: 7.62% N: 3.65% 分析値 C: 71.64% H: 7.74% N: 3.54 % |
| 1-27 |  | | CDCl ₃ ,300MHz | 7.89(1H, d, J=16 Hz) 6.97~7.10(4H, m) 6.89(1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz) 6.80(2H, dd, J=6.6, 1.8 Hz) 6.39(1H, d, J=16 Hz) 5.09~5.15(1H, m) 5.53(1H, s) 3.94(2H, t, J=6.8 Hz) 3.85(3H, s) | 1.30~1.50(4H, m) 0.91(3H, t, J=6.9 Hz) | FAB+ 384[M+H] ⁺ (100) 177(90) | | |

表 24

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|------|-----|---|--|---|-----------------------------------|--|
| 1-28 | | CDCl ₃ , 300MHz 9.12(1H, s) 8.99(1H, s) 8.00(1H, t, J=4.1 Hz) 7.25(1H, d, J=11.8 Hz) 7.01(2H, d, J=6.2 Hz) 6.97(1H, s) 6.91(1H, d, J=6.2 Hz) 6.91(1H, d, J=6.2 Hz) 6.68(2H, d, J=6.2 Hz) 6.37(1H, d, J=11.8 Hz) 3.97(2H, t, J=4.9 Hz) 3.3-3.4(2H, m) | 2.66(1H, d, J=5.5 Hz) 1.6-1.8(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.90(3H, t, J=5.3 Hz) | KBr 3340 2932 [M ⁺ H] ⁺ (40) 1646 1583 | FAB+ 370 233(35) | C ₂₂ H ₂₁ NO ₄ 理論値 C: 71.52% H: 7.37% N: 3.79% 分析値 C: 71.06% H: 7.50% N: 3.74 % |
| 1-29 | | CDCl ₃ , 300MHz 7.57(1H, d, J=15.3 Hz) 7.34(1H, s) 7.32(1H, dd, J=8.2 Hz) 7.06(2H, d, J=8.2 Hz) 6.82(3H, d, J=8.2 Hz) 6.19(1H, bs) 6.18(1H, d, J=15.3 Hz) 3.83(2H, t, J=6.9 Hz) 3.61(2H, q, J=6.6 Hz) 2.80(2H, t, J=7.0 Hz) 1.72-1.82(2H, m) 1.32(6H, s) | 1.11-1.25(6H, m) 0.84-0.99(2H, m) 0.83(3H, t, J=6.7 Hz) | KBr 3389 3162 [M ⁺ H] ⁺ (100) 1654 1611 | FAB+ 424 287(57) 161(33) | C ₂₂ H ₂₁ NO ₄ 理論値 C: 76.56% H: 8.80% N: 3.31% 分析値 C: 76.80% H: 9.18% N: 3.48 % |
| 1-30 | | CDCl ₃ , 300MHz 8.59(1H, d, J=8.35 Hz) 7.59(1H, d, J=15.6 Hz) 7.36(1H, bs) 7.32(1H, d, J=5.85 Hz) 7.16(1H, d, J=5.85 Hz) 6.83(1H, d, J=5.85 Hz) 6.23(1H, d, J=15.6 Hz) 5.89(1H, bs) 3.84(3H, s) | 1.33(6H, s) 1.08-1.28(6H, m) 0.85-1.02(2H, m) 0.84(3H, t, J=6.72 Hz) | Neat 3270 1655 [M ⁺ H] ⁺ (30) 1618 1600 | FAB+ 409 105(100) | |

表 25

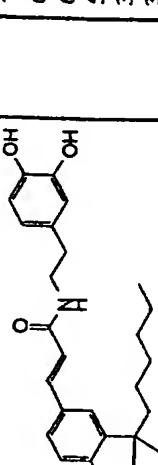
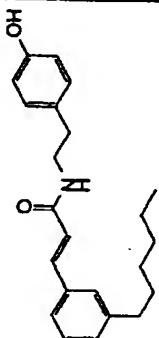
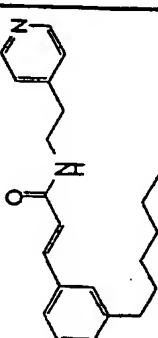
| 实施例 | 构造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|---|----------------------------|--|--|--|-------------|
| 1-31 |  | CDCl ₃ , 300MHz | 7.50-7.88(1H, bs) 7.55(1H, d, J=15.5 Hz) 7.25-7.34(2H, m) 6.55-6.60(1H, m) 6.21(1H, d, J=15.5 Hz) 5.90(1H, bs) 3.81(3H, s) 3.72(2H, t, J=6.9 Hz) 3.50-3.62(2H, m) 1.72-1.80(2H, m) 1.31(6H, s) 1.08-1.25(6H, m) | 0.83-0.99 (2H, m) 0.82(3H, t, J=6.7 Hz) | 3650- 3000 [M ⁺ H ⁺] (90) 1651 287(100) 1598 161(77) | FAB+ KBr |
| 1-32 |  | CDCl ₃ , 300MHz | 7.55(1H, d, J=16 Hz) 7.28(1H, d, J=9.6 Hz) 7.27(1H, s) 7.07(2H, d, J=8.4 Hz) 6.81(2H, d, J= 8.4 Hz) 6.80(1H, d, J=9.6 Hz) 6.18(1H, d, J= 16 Hz) 5.50-5.60(2H, m, involving a singlet at 5.55) 3.83(3H, s) 3.61(2H, q, J=6.6 Hz) 2.81(2H, t, J=6.8 Hz) | 2.55(2H, t, J=7.7 Hz) 1.48-1.64(2H, m) 1.20-1.40(6H, m) 0.88(3H, t, J=6.9 Hz) | 382 [M ⁺ H ⁺] (80) 260(20) 245(50) | FAB+ |
| 1-33 |  | CDCl ₃ , 300MHz | 8.54(2H, d, J=6.0 Hz) 7.57(1H, d, J=15 Hz) 7.29(1H, d, J=8.7 Hz) 7.28(1H, s) 7.16(2H, d, J=6.0 Hz) 6.8(1H, d, J=8.7 Hz) 6.19(1H, d, J=15 Hz) 5.53-5.61(1H, m) 3.84(3H, s) | 1.47-1.70(2H, m) 1.23-1.40(6H, m) 0.89(3H, t, J=6.9 Hz) | 367 [M ⁺ H ⁺] (90) 245(20) | FAB+ |

表 2 6

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | $^1\text{Rcm}^{-1}$ | MS | 元素分析 |
|------|-----|------------------|--|--|--|---|
| 1-34 | | 107.3 ~ 108.5 °C | CDCl ₃ , 300MHz 7.55(1H, d, J=15.4Hz) 7.36(1H, d, J=1.8Hz) 7.29(1H, dd, J=1.8, 4Hz) 7.08(1H, d, J=8.4Hz) 6.78-6.84(3H, m) 6.19(1H, d, J=5.4Hz) 3.91(3H, s) 3.62(2H, q, J=6.5Hz) 2.89(2H, t, J=7.2Hz) 2.81(2H, t, J=6.8Hz) 1.58-1.73(2H, m) 1.25-1.50(4H, m) | 0.90(3H, t, J=7.1Hz) | FAB+ 400[M+H ⁺] (100) | C23H29NO3S |
| 1-35 | | 143.1 ~ 144.9 °C | CDCl ₃ , 300MHz 7.52(1H, d, J=15 Hz) 7.02(2H, d, J=8.1 Hz) 6.79(1H, d, J=8.1 Hz) 6.71(1H, d, J=8.1 Hz) 6.70(1H, s) 6.66(2H, d, J=8.1 Hz) 6.16(1H, d, J=15 Hz) 5.50(1H, b) | 3.12(2H, bs) 2.77(2H, t, J=6.6 Hz) 1.6-1.7(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.93(3H, t, J=6.9 Hz) | FAB+ 382 [M ⁺ H ⁺] (50) 246(20) | |
| 1-36 | | | DMSO-d ₆ , 300MHz 8.0 (1H, b) 7.5 (2H, d, J=9 Hz) 7.3 (1H, d, J=15 Hz) 7.1 (2H, d, J=9 Hz) 6.9 (2H, d, J=9 Hz) 6.8 (2H, d, J=9 Hz) 6.4 (1H, d, J=15 Hz) 4.0 (2H, t, J=4 Hz) 3.9 (2H, t, J=4 Hz) 3.3 (2H, t, J=4 Hz) 2.7 (2H, t, J=4 Hz) 1.6-1.8 (4H, m) | 1.3-1.4 (8H, m) 0.8-0.9 (6H, m) | Neat FAB+ 424[M+H ⁺] (100) | C ₂₆ H ₃₆ NO ₄ |

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ¹ H NMR (δ) ppm | ¹³ C NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|-----------------------------|---|---|--|--|---|
| 1-37 | | DMSO-d ₆ ,300MHz | 8.0 (1H, br) 7.3 (1H, d, J=15 Hz) 7.1 (1H, s) 7.1 (2H, d, J=9 Hz) 7.1 (1H, d, J=9 Hz) 6.9 (1H, d, J=9 Hz) 6.8 (2H, d, J=9 Hz) 6.5 (1H, d, J=15 Hz) 3.8-4.0 (4H, m) 3.8 (3H, s) 3.2-3.3 (2H, m) 2.7 (2H, t, J=4 Hz) | 1.6-1.8 (4H, m) 1.3-1.5 (8H, m) 0.8-1.0 (6H, m) | Neat 454[M+H ⁺] (100) | FAB+ 3303 2955 2870 1652 1619 1515 1258 | C ₂₂ H ₂₇ NO ₃ |
| 1-38 | | DMSO-d ₆ ,300MHz | 9.2 (1H, s) 8.0 (1H, br) 7.5 (2H, d, J=9 Hz) 7.3 (1H, d, J=15 Hz) 7.0 (2H, d, J=9 Hz) 6.9 (2H, d, J=9 Hz) 6.7 (2H, d, J=9 Hz) 6.4 (1H, d, J=15 Hz) 4.0 (2H, t, J=4 Hz) 3.3 (2H, t, J=4 Hz) 2.6 (2H, t, J=4 Hz) 1.6-1.8 (2H, m) | 1.3-1.4 (4H, m) 0.9 (3H, t, J=4 Hz) | Neat 354[M+H ⁺] (100) | FAB+ 3300 2933 2359 1652 1602 1513 1227 | C ₂₂ H ₂₇ NO ₃ |
| 1-39 | | DMSO-d ₆ ,300MHz | 8.0 (1H, br) 7.3 (1H, d, J=15 Hz) 7.1 (2H, d, J=9 Hz) 7.0-7.1 (2H, m) 7.0 (1H, d, J=6 Hz) 6.8 (2H, d, J=9 Hz) 6.5 (1H, d, J=15 Hz) 3.8-4.0 (4H, m) 3.8 (3H, s) 3.3-3.5 (2H, m) 2.7 (2H, t, J=4 Hz) 1.6-1.8 (4H, m) | 1.3-1.5 (8H, m) 0.8-0.9 (6H, m) | NaCl 3305 2933 1652 1514 1619 1257 | FAB+ 454 (M+H ⁺) (50) | C ₂₂ H ₂₉ NO ₄ |

2 8

| 実施例 | 構造式 | 融点 | 1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 | |
|------|-----|---|---|--|--|--|--|
| 1-40 | | DMSO-d6,300MHz 9.1 (1H, s) 7.9 (1H, bs) 7.3 (1H, d, J=15 Hz) 7.1 (1H, s) 7.1 (1H, d, J=6 Hz) 7.0 (2H, d, J=4 Hz) 7.0 (1H, d, J=6 Hz) 6.7 (2H, d, J=4 Hz) 6.5 (1H, d, J=15 Hz) 4.0 (2H, t, J=6 Hz) 3.8 (3H, s) 3.3 (2H, m) | 2.7 (2H, t, J=4 Hz) 1.8-1.9 (2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) 0.9 (3H, t, J=9 Hz) 2.65 (2H, t, J=6.9 Hz) 2.40 (2H, t, J=7.5 Hz) 1.7-1.8 (2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) 0.91 (3H, t, J=7.1 Hz) | Neat 3462 [M+H ⁺] (30) 2938 [M+H ⁺] (30) | FAB+ 384 1648 1600 1540 1512 1263 1138 | C ₂₃ H ₂₉ NO ₄ C: 72.04% H: 7.62% N: 3.65% 分析值 C: 72.16% H: 7.80% N: 3.65% | |
| 1-41 | | CDCl ₃ ,300MHz 73.8~74.1°C | 6.92 (2H, d, J=8.5 Hz) 6.77 (1H, d, J=8.1 Hz) 6.76 (2H, d, J=8.5 Hz) 6.71 (1H, d, J=1.9 Hz) 6.68 (2H, dd, J=8.0, 1.9 Hz) 6.50 (1H, s) 5.43 (1H, bs) 3.95 (2H, t, J=6.9 Hz) 3.82 (3H, s) 3.43 (2H, q, J=6.9 Hz) 2.86 (2H, t, J=7.5 Hz) | 2.65 (2H, t, J=6.9 Hz) 2.40 (2H, t, J=7.5 Hz) 1.7-1.8 (2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) 0.91 (3H, t, J=7.1 Hz) | Neat 3354 [M+H ⁺] (95) 2933 [M+H ⁺] (95) 1644 [M+H ⁺] (95) 1515 | FAB+ 386 137(100) 137(100) | C ₂₃ H ₃₁ NO ₄ C: 71.66% H: 8.11% N: 3.63% 分析值 C: 71.64% H: 8.28% N: 3.63% |
| 1-42 | | CDCl ₃ ,300MHz 116.2~117.2°C | 7.8 (1H, d, J=15 Hz) 7.2 (2H, d, J=9 Hz) 7.1 (1H, dd, J=9, 1 Hz) 7.0 (1H, d, J=1 Hz) 6.9 (2H, d, J=9 Hz) 6.8 (1H, d, J=9 Hz) 6.2 (1H, d, J=15 Hz) 5.6 (1H, bs) 4.0 (2H, t, J=4 Hz) 3.9 (3H, s) 3.6 (2H, q, J=7 Hz) 2.8 (2H, t, J=7 Hz) | 1.8-2.0 (2H, m) 1.2-1.5 (4H, m) 0.93 (3H, t, J=7 Hz) | KBr 3293 [M+H ⁺] (70) 2934 [M+H ⁺] (60) 1630 [M+H ⁺] (60) 1614 [M+H ⁺] (100) 1511 | FAB+ 398 262(60) 177(100) | C ₂₄ H ₃₁ NO ₄ C: 72.52% H: 7.86% N: 3.52% 分析值 C: 72.07% H: 7.99% N: 3.56% |

表 29

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm $^{-1}$ | MS | 元素分析 |
|------|-----|----------------------------|--|---|---|---|
| 1-43 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.8 (1H, d, J=15 Hz) 7.4 (1H, d, J=6 Hz) 7.4 (1H, d, J=6 Hz) 7.1 (1H, d, J=8 Hz) 6.8 (1H, d, J=8 Hz) 6.5 (1H, d, J=6 Hz) 6.4 (1H, s) 6.4 (1H, d, J=15 Hz) 5.5 (1H, br) 5.2 (1H, bs) 4.0 (2H, t, 6 Hz) 3.8 (3H, s) | 3.6 (2H, q, 6 Hz) 2.8 (2H, t, 6 Hz) 1.8-1.9 (2H, m) 1.2-1.5 (4H, m) 0.9 (3H, t, 8 Hz) | Neat 3278 2933 (M+H $^+$) (60) 1649 177 (100) 1602 1602 1514 | C ₂₃ H ₂₉ NO ₄ 理論値 C: 72.04% H: 7.62% N: 3.65% 分析値 C: 72.25% H: 7.81% N: 3.60% |
| 1-44 | | | | | | |
| 1-45 | | | | | | |

表 30

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|------|-----|--|---|---|---|------|
| 1-46 | | CDCl ₃ , 300MHz 8.3 (1H, b) 7.5 (1H, d, J=18 Hz) 7.0 (2H, d, J=9 Hz) 7.0 (1H, s) 6.8 (1H, d, J=9 Hz) 6.4 (1H, d, J=18 Hz) 4.0-4.2 (4H, m) 4.0 (2H, t, J=7.5 Hz) 3.9-4.0 (2H, m) 3.9 (3H, s) 3.5-3.8 (2H, m) 3.3-3.4 (2H, m) | KBr 3276 377 2956 [M+H+] (100) 1666 1627 1514 | FAB+ | C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O ₄ 理論値 C: 66.99% H: 8.57% N: 7.44% 分析値 C: 66.94% H: 8.80% N: 7.43% | |
| 1-47 | | DMSO-d ₆ , 300MHz 8.73 (1H, s) 8.62 (1H, s) 7.97 (1H, t, J=5.9 Hz) 7.33 (1H, d, J=16.5 Hz) 7.13 (1H, d, J=2.0 Hz) 7.09 (1H, dd, J=9.0, 2.0 Hz) | 6.46 (1H, dd, J=9.0, 2.0 Hz) 3.97 (2H, t, J=7.5 Hz) 3.78 (1H, s) 3.26-3.36 (2H, m) 2.58 (2H, t, J=7.5 Hz) 6.97 (1H, d, J=9.0 Hz) 6.63 (1H, d, J=9.0 Hz) 6.60 (1H, d, J=2.0 Hz) 6.48 (1H, d, J=9.0 Hz) | FAB+ | 400 1515 [M+H+] (92) 1259 307(14) 1140 247(71) 177(80) 154(100) | |
| 1-48 | | 150~153 °C | DMSO-d ₆ , 300MHz 8.73 (1H, s) 8.62 (1H, s) 7.97 (1H, t, J=5.9 Hz) 7.33 (1H, d, J=16.5 Hz) 7.13 (1H, d, J=2.0 Hz) 7.09 (1H, dd, J=9.0, 2.0 Hz) | 6.46 (1H, dd, J=9.0, 2.0 Hz) 3.97 (2H, t, J=7.5 Hz) 3.78 (1H, s) 3.26-3.36 (2H, m) 2.58 (2H, t, J=7.5 Hz) 6.97 (1H, d, J=9.0 Hz) 6.63 (1H, d, J=9.0 Hz) 6.60 (1H, d, J=2.0 Hz) 6.48 (1H, d, J=9.0 Hz) | 400 1515 [M+H+] (92) 1259 307(14) 1140 247(71) 177(80) 154(100) | |

表 3 1

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ¹ H NMR (δ) ppm | ¹³ C NMR (ppm) | MS | 元素分析 |
|------|-----|--|--|---|---|---|
| 1-49 | | CDCl ₃ /300MHz 8.79 (2H, d, J=6.9 Hz) 8.16 (1H, brt) 7.88 (2H, d, J=6.9 Hz) 7.32 (1H, d, J=15.8 Hz) 7.07-7.12 (2H, m) 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz) 6.44 (1H, d, J=15.8 Hz) 3.96 (2H, t, J=6.6 Hz) 3.78 (3H, s) 3.56 (2H, q, J=6.5 Hz) 3.06 (2H, t, J=6.5 Hz) 1.66-1.79 (2H, m) | CDCl ₃ /300MHz 8.28 (1H, d, J=6.3 Hz) 7.72-7.79 (1H, m) 7.50 (1H, d, J=15.4 Hz) 7.19-7.38 (3H, m) 7.02-7.09 (2H, m) 6.84 (1H, d, J=8.1 Hz) 6.26 (1H, d, J=15.4 Hz) 4.03 (2H, t, J=6.8 Hz) 3.88 (3H, s) 3.72-3.82 (1H, m) 3.28 (2H, t, J=6.3 Hz) 1.80-1.92 (2H, m) | 1.27-1.45 (4H, m) 0.90 (3H, t, J=7.3 Hz) 3250 2933 2528 1261 1136 1023 | 1312 1262 (100) 247(89) 177(75) | 384[M+H] 1512 1262 (100) 247(89) 177(75) |
| 1-50 | | 108~110 °C CDCl ₃ /300MHz 8.47-8.54 (2H, m) 7.51-7.62 (2H, m) 7.24-7.28 (1H, m) 6.59-7.09 (1H, m) 6.85 (1H, d, J=8.5 Hz) 6.19 (1H, d, J=18.2 Hz) 5.51-5.70 (1H, m) 4.02 (2H, t, J=7.3 Hz) 3.89 (1H, s) 3.66 (2H, q, J=6.9 Hz) 2.91 (2H, t, J=6.9 Hz) 1.80-1.92 (2H, m) | CDCl ₃ /300MHz 8.28 (1H, d, J=6.3 Hz) 7.72-7.79 (1H, m) 7.50 (1H, d, J=15.4 Hz) 7.19-7.38 (3H, m) 7.02-7.09 (2H, m) 6.84 (1H, d, J=8.1 Hz) 6.26 (1H, d, J=15.4 Hz) 4.03 (2H, t, J=6.8 Hz) 3.88 (3H, s) 3.72-3.82 (1H, m) 3.28 (2H, t, J=6.3 Hz) 1.80-1.92 (2H, m) | 1.33-1.52 (4H, m) 0.93 (3H, t, J=6.9 Hz) 3245 1596 (100) 1263 311(21) 1140 247(14) 177(29) | 369[M+H] 1312 1262 (100) 247(89) 177(75) | |
| 1-51 | | 130~132 °C CDCl ₃ /300MHz 8.47-8.54 (2H, m) 7.51-7.62 (2H, m) 7.24-7.28 (1H, m) 6.59-7.09 (1H, m) 6.85 (1H, d, J=8.5 Hz) 6.19 (1H, d, J=18.2 Hz) 5.51-5.70 (1H, m) 4.02 (2H, t, J=7.3 Hz) 3.89 (1H, s) 3.66 (2H, q, J=6.9 Hz) 2.91 (2H, t, J=6.9 Hz) 1.80-1.92 (2H, m) | CDCl ₃ /300MHz 8.28 (1H, d, J=6.3 Hz) 7.72-7.79 (1H, m) 7.50 (1H, d, J=15.4 Hz) 7.19-7.38 (3H, m) 7.02-7.09 (2H, m) 6.84 (1H, d, J=8.1 Hz) 6.26 (1H, d, J=15.4 Hz) 4.03 (2H, t, J=6.8 Hz) 3.88 (3H, s) 3.72-3.82 (1H, m) 3.28 (2H, t, J=6.3 Hz) 1.80-1.92 (2H, m) | 1.33-1.52 (4H, m) 0.93 (3H, t, J=6.9 Hz) 3245 1596 (100) 1263 311(21) 1140 247(14) 177(29) | 369[M+H] 1312 1262 (100) 247(89) 177(75) | |

表 3 2

| 实验例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|------|-----|---------------|--|---|----|---|
| 1-52 | | | | | | FAB+ 383 [M+H] ⁺ (50) 246(60) |
| 1-53 | | | | | | |
| 1-54 | | 162.7~163.5°C | CDCl ₃ , 200MHz 7.53(1H, d, J=1.5 Hz) 7.31(2H, d, J=8.7 Hz) 6.75-6.85(3H, m) 6.71(1H, d, J=8.1 Hz) 6.70(1H, s) 6.17(1H, d, J=15 Hz) 5.58(1H, bs) 5.58(1H, br) 4.2(1H, bs) 3.86(3H, s) 3.61(2H, q, J=6.4 Hz) 3.12(2H, t, J=7.2 Hz) | 2.81(2H, t, J=6.8 Hz) 1.6-1.75(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.93(3H, t, J=7.1 Hz) | | 黄色结晶 |

表 3 3

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|---|---|--|--------------------|--|------|
| 1-55 | | CDCl ₃ , 300MHz 7.54(1H, d, J=16 Hz) 7.03-7.12(4H, m) 6.81(1H, d, J=8.4 Hz) 6.80(2H, d, J=8.1 Hz) 6.17(1H, d, J=16 Hz) 5.56(1H, br) 3.86(3H, s) 3.61(2H, q, J=6.3 Hz) 3.06(4H, t, J=7.7 Hz) 2.81(2H, t, J=6.8 Hz) 1.38-1.5(4H, m) 1.07-1.35(8H, m) | CDCl ₃ , 300MHz 7.50(1H, d, J=15 Hz) 7.08(2H, d, J=8.4 Hz) 6.80(2H, d, J=8.4 Hz) 6.67(2H, s) 6.19(1H, d, J=15 Hz) 5.58(1H, br) 5.49(1H, s) 3.97(6H, t, J=6.5 Hz) 3.62(2H, q, J=6.5 Hz) 2.81(2H, t, J=6.8 Hz) 1.7-1.8(6H, m) 1.3-1.5(12H, m) | 0.86(6H, t, J=7.1 Hz) 4.53 [M ⁺ H ⁺] (100) 395(80) | FAB+ | | |
| 1-56 | | 144.9 ~ 145.5 °C | CDCl ₃ , 300MHz 7.50(1H, d, J=15 Hz) 7.08(2H, d, J=8.4 Hz) 6.80(2H, d, J=8.4 Hz) 6.19(1H, d, J=15 Hz) 5.58(1H, br) 5.49(1H, s) 3.97(6H, t, J=6.5 Hz) 3.62(2H, q, J=6.5 Hz) 2.81(2H, t, J=6.8 Hz) 1.7-1.8(6H, m) 1.3-1.5(12H, m) | 0.86-0.97(9H, m) 526 [M ⁺ H ⁺] (30) 389(40) | FAB+ | | |
| 1-57 | | 119.9 ~ 121.3 °C | CDCl ₃ , 300MHz 7.54(1H, d, J=16 Hz) 7.07(2H, d, J=8.4 Hz) 6.80(2H, d, J=8.4 Hz) 6.77(1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz) 6.70 (1H, s) 6.69(1H, d, J=8.7 Hz) 6.17(1H, dd, J=16 Hz) 5.8(1H, br) 5.58(1H, br) 4.00(2H, t, J=6.6 Hz) 3.61(2H, q, J=6.6 Hz) 3.12(2H, t, J=7.1 Hz) | 2.80(2H, t, J=6.8 Hz) 1.75-1.85(2H, m) 1.6-1.7(2H, m) 1.3-1.5(8H, m) 0.9-0.97(6H, m) | FAB+ | 439 [M ⁺ H ⁺] (50) 302(100) | |

3 4

| 実施例 | 構造式 | 融点 | 1H NMR (δ) ppm CDCl ₃ , 300MHz | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|---------------|---|--|---|---|
| 1-58 | | 104.8~106.4°C | 7.55(1H, d, J=16Hz) 7.02-7.12(4H, m) 6.77-6.85(3H, m) 6.17(1H, d, J=16 Hz), 5.58(1H, br) 3.88(3H, s) 3.61(2H, q, J=6.5 Hz) 3.02(2H, t, J=8.0 Hz) 2.81(2H, t, J=6.9 Hz) 2.78(3H, s) | 0.88(3H, t, J=6.9 Hz) | FAB+ 397 [M+H ⁺] (100) 39(80) | |
| 1-59 | | 無色結晶 | 7.67 (1H, d, J=15.4 Hz) 7.62 (1H, d, J=2.2 Hz) 7.30 (1H, d, J=1.5 Hz) 7.06-7.09 (2H, m) 6.92 (1H, d, J=1.5 Hz) 6.81-6.84 (2H, m) 6.73 (1H, d, J=2.2 Hz) 6.27 (1H, d, J=15.4 Hz) 5.95 (1H, s) 5.67 (1H, br) 4.17 (2H, t, J=6.6 Hz) 3.63 (2H, q, J=6.6 Hz) | 2.81 (2H, t, J=6.6 Hz) 1.84-1.93 (2H, m) 1.35-1.54 (4H, m) 0.94 (3H, t, J=7.2 Hz) | FAB+ 2953 394 [M+H ⁺] (73) 1656 187(100) 1606 1516 1339 1150 | C ₂₄ H ₂₇ NO ₄ 理論値 C: 73.26% H: 6.92% N: 3.56% 分析値 C: 73.25% H: 6.96% N: 3.56% |
| 1-60 | | 無色結晶 | 161~162 | 7.26-7.52 (6H, m) 7.03-7.08 (4H, m) 6.79-6.88 (3H, m) | FAB+ 404 [M+H ⁺] (32) 154(100) | |

表 35

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ¹ H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|------------|--|--|---|------|
| 1-61 | | | | | FAB+ 410(M+H ⁺) (100) 288(25) 273(55) | |
| 1-62 | | 132~133 °C | CDCl ₃ , 300MHz 7.53 (1H, d, J=15.5 Hz) 6.99-7.06 (4H, m) 6.79-6.84 (3H, m) 6.31 (1H, s) | 1.80-1.87 (2H, m) 1.39-1.49 (4H, m) 0.92 (3H, t, J=7.1 Hz) | | |
| 1-63 | | | 6.18 (1H, d, J=15.5 Hz) 5.99-6.11 (1H, m) 5.68 (1H, br) 5.25-5.44 (2H, m) 4.59 (2H, m) 3.99 (2H, t, J=6.7 Hz) 3.60 (2H, q, J=6.7 Hz) 2.79 (2H, t, J=6.7 Hz) | | 無色結晶 | |

表 3 6

| 実驗例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|------|-----|------------------------|---|--|--------------------|--|
| 1-64 | | 119~120 °C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.52 (1H, d, J=15.4 Hz) 7.02-7.09 (4H, m) 6.79-6.86 (3H, m) 6.15 (1H, d, J=15.4 Hz) 6.01-6.12 (1H, m) 5.55 (1H, brt) 5.34 (1H, s) 5.26-5.45 (2H, m) 4.58-4.61 (2H, m) 4.02 (2H, t, J=6.9 Hz) 3.61 (2H, q, J=6.7 Hz) 2.81 (1H, t, J=6.7 Hz) | FAB+ 410 [M+H+] (77) 273(36) 154(100) | C27H37NO3S | |
| 1-65 | | 109.5~110.4 °C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.53 (1H, d, J=15.5 Hz) 7.36 (1H, d, J=2.1 Hz) 7.26 (1H, dd, J=2.1, 8.4 Hz) 7.08 (2H, d, J=8.5 Hz) 6.80 (2H, d, J=8.5 Hz) 6.79 (1H, d, J=8.4 Hz) 6.17 (1H, d, J=15.5 Hz) 5.54 (1H, brt) 5.14 (1H, s) 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz) 3.61 (2H, t, J=6.6 Hz) 2.88 (2H, t, J=7.4 Hz) | FAB+ 456[M+H+] (100) 319(50) | C27H37NO3S | |
| 1-66 | | 221~222 °C 黄色結晶 | DMSO-d ₆ , 300MHz 8.97 (2H, bs) 8.63 (1H, bs) 8.05 (1H, t, J= 5.7 Hz) 7.31 (1H, d, J= 15.6 Hz) 7.15 (1H, d, J= 1.8 Hz) 7.12 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz) 6.99 (2H, d, J= 8.4 Hz) 6.99 (1H, d, J= 8.4 Hz) 6.67 (2H, d, J= 8.4 Hz) 6.52 (1H, d, J= 15.6 Hz) 4.08 (2H, t, J= 6.6 Hz) 3.78 (3H, s) | KBr 3215 385[M+H+] (80), 1653 (80), 1617 (100), 1516 (80), 136 (80), | C22H28N2O4 ·HCl | 理論値 C: 62.77% H: 6.70% N: 6.65% 分析値 C: 57.75% H: 6.75% N: 6.05% |

表 3 7

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm CDCl ₃ , 300MHz | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm CDCl ₃ , 300MHz | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----------------------|----|---|--|---|---|------|
| 1-68 | 139.7~ 142.3°C | | 7.53(1H, d, J=16 Hz) 7.05(1H, d, J=8.4 Hz) 7.02(2H, d, J=8.4 Hz) 7.00(1H, s) 6.84(1H, d, J=8.4 Hz) 6.66(2H, d, J=8.4 Hz) 6.16(1H, d, J=16 Hz) 5.50(1H, br) | 2.77(2H, t, J=6.8 Hz) 1.8-1.93(2H, m) 1.3-1.55(4H, m) 0.94(3H, t, J=7.2 Hz) | | FAB+ 383 $[\text{M}^+\text{H}^+]^{(40)}$ 247(80) | |
| 1-69 | 無色結晶 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.53(1H, d, J=16 Hz) 7.37(1H, d, J=2.1 Hz) 7.27(1H, d, J=8.5 Hz) 7.01(2H, d, J=8.3 Hz) 6.81(1H, d, J=8.5 Hz) 6.66(2H, d, J=8.3 Hz), 6.17(1H, d, J=16 Hz) | 2.77(2H, t, J=6.8 Hz) 1.6-1.73(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.90(3H, t, J=7.2 Hz) | FAB+ 399 $[\text{M}^+\text{H}^+]^{(50)}$ 263(40) | |

表 3 8

| 实施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | $^{13}\text{C NMR}$ (δ) ppm | MS | 元素分析 |
|------|-----|------------------------|--|---|---|------|
| 1-70 | | 114.1~114.6°C 淡黄色结晶 | CDCl ₃ , 300MHz 8.20(2H, d, J=8.7 Hz) 7.58(1H, d, J=16 Hz) 7.41(2H, d, J=8.7 Hz) 7.39(1H, d, J=2.4 Hz) 7.31(1H, dd, J=2.1, 8.4 Hz) 6.84(1H, d, J=16 Hz) 5.64(1H, br) 3.93(3H, s) 3.70(2H, q, J=6.9 Hz) 3.04(2H, t, J=7.0 Hz) 2.90(2H, t, J=7.4 Hz) 1.58-1.75(2H, m) | 1.25-1.50(4H, m) 0.91(3H, t, J=7.1 Hz) | FAB+ 429 [M ⁺ H] ⁺ (20) 307(20) | |
| 1-71 | | 120.4°C 無色结晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.60(1H, s) 7.54(1H, d, J=16 Hz) 7.38(1H, d, J=2.1 Hz) 7.30(1H, dd, J=2.1, 8.5 Hz) 6.85(1H, s) 6.82(1H, d, J=8.5 Hz) 6.56(1H, br) 6.28(1H, d, J=16 Hz) 3.91(3H, s) 3.69(2H, q, J=6.9 Hz) 2.83-2.92(4H, m) 1.6-1.73(2H, m) | 1.3-1.5(4H, m) 0.90(3H, t, J=7.1 Hz) | FAB+ 374 [M ⁺ H] ⁺ (100) 263(30) | |
| 1-72 | | 122.7°C 無色结晶 | CDCl ₃ , 300MHz 8.18(2H, d, J=8.6 Hz) 7.54(1H, d, J=15 Hz) 7.39(2H, d, J=8.6 Hz) 6.80(1H, d, J=8.2 Hz) 6.71(1H, d, J=8.2 Hz) 6.70(1H, s) 6.17(1H, d, J=15 Hz) 5.35(1H, br) 4.20(1H, br) 3.87(3H, s) 3.68(2H, q, J=6.7 Hz) 3.12(2H, q, J=5.7 Hz) | 3.02(2H, t, J=6.9 Hz) 1.6-1.73(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.93(3H, t, J=7.1 Hz) | FAB+ 412 [M ⁺ H] ⁺ (30) 246(30) | |

表 3 9

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | $^1\text{H}\text{cm}^{-1}$ | MS | 元素分析 |
|------|-----|---------------|---|--|---|--|
| 1-73 | | 150.7~151.6°C | CDCl ₃ , 300MHz 7.55(1H, s) 7.48(1H, d, J=15 Hz) 6.80(1H, s) 6.67(1H, s) 6.66(1H, d, J=8.0 Hz) 6.32(1H, s) 6.19(1H, d, J=15 Hz) 4.12(1H, bs) 3.81(3H, s) 3.63(2H, q, J=6.1 Hz) 3.08(2H, br) | 1.55-1.70(2H, m) 1.3-1.43(4H, m) 0.88(3H, t, J=7.1 Hz) | FAB+ 357 [M ⁺ H ⁺] (50) 246(30) | |
| 1-74 | | 100.6~101.2°C | CDCl ₃ , 300MHz 7.55 (1H, d, J = 16.0 Hz) 7.18 (1H, dd, J = 5.1, 1.1 Hz) 7.06 (1H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz) 7.01 (1H, d, J = 1.9 Hz) 6.96 (1H, dd, J = 5.1, 3.5 Hz) 6.86 (1H, dd, J = 3.5, 1.5 Hz) 6.84 (1H, d, J = 8.2 Hz) 6.20 (1H, d, J = 16.0 Hz) 5.70 (1H, br) 4.01 (2H, t, J = 6.9 Hz) 3.88 (3H, s) 3.67 (2H, q, J = 6.4 Hz) | 3.11 (2H, t, J = 6.4 Hz) 1.8-1.9 (2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) 0.93 (3H, t, J = 7.0 Hz) | FAB+ 374[M+H+] (100) | C21H27NO3S 理論値 C: 67.53% H: 7.29% N: 3.75% 分析値 C: 67.51% H: 7.47% N: 3.77% |
| 1-75 | | 69.8~70.2°C | CDCl ₃ , 300MHz 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz) 7.55 (1H, d, J = 15.6 Hz) 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz) 7.06 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz) 7.00 (1H, d, J = 2.1 Hz) 6.84 (1H, d, J = 8.1 Hz) 6.19 (1H, d, J = 15.6 Hz) 5.64 (1H, br) 4.00 (2H, t, J = 6.6 Hz) 3.88 (3H, s) 3.65 (2H, q, J = 6.9 Hz) 2.96 (2H, t, J = 6.9 Hz) | 1.8-2.0 (2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) 0.93 (3H, t, J = 6.9 Hz) | KBr FAB+ 3280 393[M+H+] (100) | |

表 40

| 実施例 | 構造式 | 融点 | 1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|---------------|---|---|---|------------|
| | | | DMSO-d6,300MHz | KBr | FAB+ | |
| 1-76 | | 174.2~175.1°C | 9.0 (1H, bs) 8.04 (1H, br) 7.87 (2H, d, J = 8.1 Hz) 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz) 7.30 (1H, d, J = 15.7 Hz) 7.13 (1H, d, J = 1.7 Hz) 7.08 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz) 6.46 (1H, d, J = 15.7 Hz) 3.97 (2H, t, J = 6.6 Hz) 3.78 (3H, s) 3.44 (2H, q, J = 6.9 Hz) 2.85 (2H, t, J = 6.9 Hz) | 1.6-1.8 (2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) 0.90 (3H, t, J = 7.1 Hz) | 3422 2938 (100) 1610 1518 1262 | 412[M+H+] |
| 1-77 | | | CDCl3,300MHz | 7.89 (1H, d, J = 15.3 Hz) 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz) 7.00 (1H, dd, J = 2.1, 7.2 Hz) 6.75-6.85 (2H, m) 6.66 (2H, d, J = 8.4 Hz) 6.28 (1H, d, J = 15.3 Hz) 5.71 (1H, b) | 1.20-1.40 (4H, m) 0.88 (3H, t, J = 7.1 Hz) | C22H29N3O2 |
| 1-78 | | | CDCl3,300MHz | 7.84 (1H, d, J = 15.3 Hz) 6.97-7.04 (3H, m) 6.75-6.85 (2H, m) 6.66 (2H, d, J = 8.4 Hz) 6.22 (1H, d, J = 15.3 Hz) 5.56 (1H, b) | 1.20-1.38 (4H, m) 0.88 (3H, t, J = 7.1 Hz) | C23H31N3O2 |

表 4 1

| 实施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | ^1H NMR (δ) ppm | ^1H NMR (δ) ppm | MS | 元素分析 |
|------|-----|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|-------------|------------|
| 1-79 | | 125.5~126.2 °C | 8.04 (1H, b) | 2.81 (2H, br) | 3.440 (M+H+) 1684 (100) | KBr FAB+ | |
| | | | 7.91 (1H, d, J =15.9 Hz) | 1.7-1.8 (2H, m) | | | |
| | | | 7.75 (2H, d, J =8.4 Hz) | 1.3-1.5 (4H, m) | | | |
| | | | 7.34 (1H, s) | 0.89 (3H, t, J =6.9 Hz) | | | |
| | | | 7.28 (2H, d, J =8.4 Hz) | | 1214 1138 | | |
| | | | 7.06 (1H, d, J =8.4 Hz) | | | | |
| | | | 6.95 (1H, d, J =8.4 Hz) | | | | |
| | | | 6.46 (1H, d, J =15.9 Hz) | | | | |
| | | | 6.00 (2H, bs) | | | | |
| | | | 3.96 (2H, t, J =6.9 Hz) | | | | |
| | | | 3.98 (3H, s) | | | | |
| | | | 3.4-3.5 (2H, m) | | | | |
| 1-80 | | 130.0~131.6 °C | 7.69 (1H, d, J =15.3 Hz) | 2.77 (2H, t, J =6.8 Hz) | 3.292 (M+H+) 2931 (35) 1649 (262(40)) | KBr FAB+ | C23H31N3O3 |
| | | | 7.06 (1H, d, J =8.8 Hz) | 1.70-1.90 (2H, m) | | | |
| | | | 7.01 (2H, d, J =8.4 Hz) | 1.30-1.50 (4H, m) | | | |
| | | | 6.66 (2H, d, J =8.4 Hz) | 0.93 (3H, t, J =7.1 Hz) | | | |
| | | | 6.35 (1H, d, J =8.8 Hz) | | | | |
| | | | 6.12 (1H, d, J =15.3 Hz) | | | | |
| | | | 5.49 (1H, b) | | | | |
| | | | 4.21 (2H, bs) | | | | |
| | | | 3.94 (2H, t, J =6.8 Hz) | | | | |
| | | | 3.84 (3H, s) | | | | |
| | | | 3.61 (2H, bs) | | | | |
| | | | 3.59 (2H, q, J =6.5 Hz) | | | | |
| 1-81 | | 105.8~106.9 °C | 8.53 (2H, d, J =6.0 Hz) | 1.70-1.85 (2H, m) | 3.337 (M+H+) 2952 (100) | KBr FAB+ | C22H29N3O3 |
| | | | 7.70 (1H, d, J =15.3 Hz) | 1.30-1.50 (4H, m) | | | |
| | | | 7.16 (2H, d, J =6.0 Hz) | 0.93 (3H, t, J =7.0 Hz) | | | |
| | | | 7.07 (1H, d, J =8.8 Hz) | | | | |
| | | | 6.35 (1H, d, J =8.8 Hz) | | | | |
| | | | 6.16 (1H, d, J =15.3 Hz) | | | | |
| | | | 5.60 (1H, b) | | | | |
| | | | 4.20 (2H, bs) | | | | |
| | | | 3.94 (2H, t, J =6.8 Hz) | | | | |
| | | | 3.84 (3H, s) | | | | |
| | | | 3.67 (2H, t, J =6.6 Hz) | | | | |
| | | | 2.90 (2H, t, J =6.9 Hz) | | | | |

表 4 2

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 | |
|------|-----|----------------------------|---|--|--|--|------------|
| 1-82 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.75(1H, d, $J=5.5$ Hz) 7.09(1H, d, $J=8.8$ Hz) 7.01(2H, d, $J=8.3$ Hz) 6.66(2H, d, $J=8.3$ Hz) 6.45(1H, d, $J=8.8$ Hz) 6.14(1H, d, $J=15.5$ Hz) 5.51(1H, bs) 3.92(2H, t, $J=6.7$ Hz) 3.84(3H, s) 3.62(2H, bs) 3.59(2H, q, $J=6.5$ Hz) 3.08(2H, t, $J=7.1$ Hz) | 2.76(2H, t, $J=6.8$ Hz) 1.70-1.85(2H, m) 1.25-1.65(10H, m) 0.94(3H, t, $J=7.1$ Hz) 0.88(3H, t, $J=7.0$ Hz) 1515 1292 1231 | KBr 2992 1645 1602 1515 1292 1231 | [M+H ⁺] (20) 332(20) 262(60) | C28H41N3O3 |
| 1-83 | | CDCl ₃ , 300MHz | 8.53(2H, d, $J=5.7$ Hz) 7.78(1H, d, $J=15.9$ Hz) 7.16(2H, d, $J=5.7$ Hz) 7.09(1H, d, $J=8.7$ Hz) 6.46(1H, d, $J=8.7$ Hz) 6.16(1H, d, $J=15.9$ Hz) 5.60(1H, bs) 3.92(2H, t, $J=6.8$ Hz) 3.84(3H, s) 3.66(2H, q, $J=6.7$ Hz) 3.08(2H, t, $J=7.1$ Hz) 2.90(2H, t, $J=7.1$ Hz) | 1.70-1.85(2H, m) 1.20-1.60(10H, m) 0.8-1.0(6H, m) | KBr 2936 1648 1604 1550 1292 1232 1106 | [M+H ⁺] (100) 434[M+H ⁺] (100) | C27H39N3O3 |
| 1-84 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.54(1H, d, $J=15$ Hz) 7.14(1H, d, $J=8.1$ Hz) 7.08(2H, d, $J=8.3$ Hz) 7.03(1H, d, $J=8.1$ Hz) 6.90(1H, s) 6.80(2H, d, $J=8.3$ Hz) 6.24(1H, d, $J=15$ Hz) 5.55(1H, bs) 5.00(1H, bs) 4.02(2H, t, $J=6.6$ Hz) 3.62(2H, q, $J=6.1$ Hz) 2.89(2H, t, $J=7.4$ Hz) | 2.81(2H, t, $J=6.9$ Hz) 1.78-1.90(2H, m) 1.6-1.74(2H, m) 1.28-1.35(8H, m) 0.94(3H, t, $J=7.1$ Hz) 0.90(3H, t, $J=7.2$ Hz) | FAB+ 456 [M ⁺ H ⁺] (100) 319(60) | | |

表 4 3

| 実験例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm CDCl ₃ , 300MHz | IRcm ⁻¹ | MS FAB+ | 元素分析 |
|------|-----|-------------------------------|---|---|---|------------|
| 1-85 | | 140.3~140.9 °C 無色結晶 | 7.55(1H, d, J=16 Hz) 7.06-7.13(4H, m) 6.90(1H, s) 6.80(2H, d, J=8.5 Hz) 5.54(1H, b) | 1.35-1.57(4H, m) 0.94(3H, t, J=7.1 Hz) | 400 [M+H ⁺] (40) 307(100) | |
| 1-86 | | 113.9-114.5 無色結晶 | 7.54(1H, d, J=15.5 Hz) 7.08(2H, d, J=8.5 Hz) 7.07(1H, d, J=8.45 Hz) 7.03(1H, s) 6.80(2H, d, J=8.5 Hz) 6.79(1H, d, J=8.4 Hz) 6.17(1H, d, J=15.5 Hz) 5.53(1H, b) | 2.81(2H, t, J=6.8 Hz) 2.79(3H, s) 1.8-1.9(2H, m) 1.2-1.6(1OH, m) 0.94(3H, t, J=7.1 Hz) 0.89(3H, t, J=7.1 Hz) | 453[M+H ⁺] (100) 395(90) 316(50) | C28H40N2O3 |
| 1-87 | | 3.04(2H, t, J=7.8 Hz) 無色結晶 | DMSO-d6, 300MHz 9.14(1H, s) 7.84(1H, d, J=5.7 Hz) 7.23(1H, d, J=15.6 Hz) 6.99(1H, d, J=8.4 Hz) 6.94(1H, s) | 2.62(2H, t, J=7.4 Hz) 1.60-1.80(2H, m) 1.15-1.50(4H, m) 0.90(3H, t, J=6.9 Hz) | 369 [M+H ⁺] (80) 368(80) | |

表 4 4

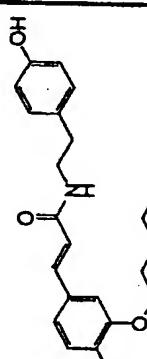
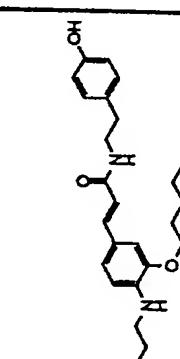
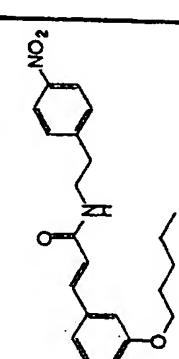
| 実験例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IR cm $^{-1}$ | MS | 元素分析 |
|------|---|---------------|--|--|---|-----------------------|
| 1-88 |  | 213.7~214.7°C | CDCl ₃ , 300MHz 7.52(1H, d, J=15 Hz) 7.09(2H, d, J=8.5 Hz) 7.03(1H, d, J=8.1 Hz) 6.87(1H, s) 6.79(2H, d, J=8.5 Hz) 6.51(1H, d, J=8.1 Hz) 6.08(1H, d, J=15 Hz) 5.47(1H, br) 4.98(1H, s) 4.51(1H, bs) 3.99(2H, t, J=6.5 Hz) 3.61(2H, q, J=6.2 Hz) | 2.89(3H, bs) 2.81(2H, t, J=6.9 Hz) 1.76-1.9(2H, m) 1.33-1.5(4H, m) 0.94(3H, t, J=7.1 Hz) | FAB+ 357 [M+H $^+$](50) 246(30) | C23H30N2O3 |
| 1-89 |  | | CDCl ₃ , 300MHz 7.51(1H, d, J=15.4 Hz) 7.08(2H, d, J=8.4 Hz) 7.01(1H, d, J=8.2 Hz) 6.87(1H, s) 6.79(2H, d, J=8.4 Hz) 6.51(1H, d, J=8.2 Hz) 6.06(1H, d, J=15.4 Hz) 5.45(1H, br) 4.99(1H, s) 4.49(1H, bs) 3.99(2H, t, J=6.5 Hz) 3.60(2H, q, J=6.5 Hz) | 3.15(2H, bs) 2.80(2H, t, J=6.9 Hz) 1.75-1.9(2H, m) 1.3-1.72(10H, m) 0.85-1.0(6H, m) | FAB+ 438 [M+H $^+$](30) 302(30) | C27H28N2O3 |
| 1-90 |  | | CDCl ₃ , 300MHz 7.52(1H, d, J=15.5 Hz) 7.02(2H, d, J=8.3 Hz) 6.63-6.81(3H, m) 6.16(1H, d, J=15.5 Hz) 5.55(1H, br) 3.66-3.75(2H, m) 3.59(2H, q, J=6.5 Hz) 3.13(2H, bs) 2.77(2H, t, J=6.8 Hz) 1.60-1.75(2H, m) 1.30-1.50(4H, m) | | | 0.93(3H, t, J=7.1 Hz) |

表 4 5

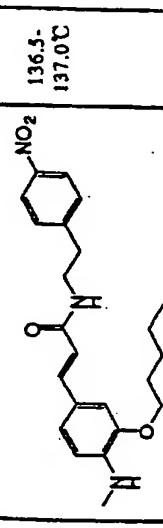
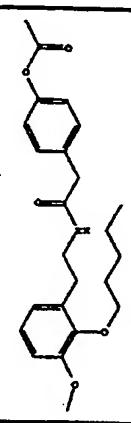
| 实施例 | 构造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|------|---|---------------|---|--|---|------------|
| 1-91 |  | 136.5-137.0°C | CDCl ₃ , 300MHz 8.17(2H, d, J=8.7 Hz) 7.52(1H, d, J=15 Hz) 7.38(2H, d, J=8.7 Hz) 7.03(1H, d, J=8.2 Hz) 6.86(1H, s) 6.50(1H, d, J=8.2 Hz) 6.07(1H, d, J=15 Hz) 5.47(1H, b) 4.35(1H, bs) 3.98(2H, t, J=6.5 Hz) 3.66(2H, q, J=6.6 Hz) 3.00(2H, t, J=6.9 Hz) | 2.89(3H, d, J=5.0 Hz) 1.75-1.87(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.93(3H, t, J=7.1 Hz) | FAB+ [M+H ⁺] (20) 246(50) | C23H29N3O4 |
| 1-92 |  | | CDCl ₃ , 300MHz 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz) 7.00 (2H, d, J = 8.5 Hz) 6.93 (2H, t, J = 7.9 Hz) 6.77 (1H, d, J = 7.9 Hz) 6.63 (1H, d, J = 7.9 Hz) 5.80 (1H, bs) | 1.7-1.8 (2H, m) 1.4-1.5 (4H, m) 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz) | FAB+ [M+H ⁺] (100) | C14H18O3 |

表 4 6

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---|--|---------------------|--|---|
| 2-1 | | CDCl ₃ , 300MHz 7.35(1H, d, J=2.0 Hz) 7.15(1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz) 7.03(2H, d, J=8.4 Hz) 6.80(2H, d, J=8.4 Hz) 6.80(1H, d, J=8.3 Hz) 6.62(1H, bs) 6.19(1H, bs) 3.98(2H, t, J=6.9 Hz) 3.86(3H, s) 3.64(2H, q, J=6.9 Hz) 2.82(2H, t, J=6.9 Hz) 1.7-1.9(2H, m) | 1.3-1.5(4H, m) 0.90(3H, t, J=7.0 Hz) | KBr 3322 1633 | FAB+ 358 [M ⁺ H ⁺](100) 221(100) | C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ 理論値 C: 70.56% H: 7.61% N: 3.92% |
| 2-2 | | DMSO-d6, 300MHz 9.14(1H, s) 8.33(1H, t) 7.39-7.41(2H, m) 6.96-7.02(3H, m) 6.66(2H, d, J=8.4 Hz) 4.05 (2H, q, J=6.9 Hz) 3.97(2H, t, J=6.6 Hz) 3.32-3.43(2H, m) 2.69(2H, t, J=7.5 Hz) 1.66-1.78(2H, m) 1.28-1.47(7H, m) 0.89(3H, t, J=7.2 Hz) | FAB+ 372 [M ⁺ H ⁺](55) 235(100) 206(24) 164(23) | | | |
| 2-3 | | DMSO-d6, 300MHz 9.14(1H, s) 8.33(1H, t, J=5.4 Hz) 7.40-7.42 (2H, m) 6.97-7.03(3H, m) 6.68(2H, d, J=8.4 Hz) 3.96-4.01(4H, m) 3.32-3.45(2H, m) 2.70(2H, t, J=7.4 Hz) 1.64-1.78(4H, m) 1.26-1.49(8H, m) 0.83-0.94(6H, m) | FAB+ 414 [M ⁺ H ⁺](100) 277(58) 207(59) 170(73) 136(85) | | | |

表 4 7

| 実験例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|-----------------------|--|--------------------|---|------|
| 2-4 | | 93.6~94.2°C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.09(2H, d, J=8.4 Hz) 6.86(2H, s) 6.79(2H, dd, J=8.4, 2.1 Hz) 6.0(1H, br) 3.92-4.03(6H, m) 3.64(2H, q, J=6.6 Hz) 2.84(2H, t, J=7.1 Hz) 1.7-1.88(6H, m) 1.3-1.5(12H, m) 0.88-1.0 (12H, m) | | FAB+ 500 [M ⁺ H ⁺] (70) 293(65) | |
| 2-5 | | 95.3~96.4°C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.33(1H, s) 7.09(2H, d, J=8.4 Hz) 7.08(1H, d, J=8.1 Hz) 6.8(1H, d, J=8.1 Hz) 6.79(2H, d, J=8.4 Hz) 6.05(1H, br) 5.33(1H, bs) 4.03(2H, t, J=6.6 Hz) 3.65(2H, q, J=6.6 Hz) 2.86(6H, s) 2.85(2H, t, J=6.9 Hz) 1.8-1.9(2H, m) | | FAB+ 371 [M ⁺ H ⁺] (100) 234(50) | |
| 2-6 | | 145.9~146.5°C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.09(2H, d, J=8.4 Hz) 6.98(1H, d, J=1.8 Hz) 6.9(1H, dd, J=7.8, 2.1 Hz) 6.79(2H, d, J=8.4 Hz) 6.70(1H, d, J=7.8 Hz) 6.04(1H, br) 5.30(1H, bs) 4.11(1H, bs) 3.87(3H, s) 3.65(2H, q, J=6.6 Hz) 3.13(2H, t, J=7.1 Hz) 2.85(2H, t, J=6.9 Hz) | | FAB+ 357 [M ⁺ H ⁺] (100) 220(80) | |

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 | |
|-----|-----|-------------------------------------|--|--|---|------|--|
| 2-7 | | DMSO-d6,300MHz 116~117°C 無色結晶 | 9.14(1H, s) 8.34(1H, t, J=5.5 Hz) 7.43(1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz) 7.40(1H, d, J=1.8 Hz) 7.02(2H, d, J=8.3 Hz) 7.00(1H, d, J=8.2 Hz) 6.67(2H, d, J=8.3 Hz) 3.98(2H, t, J=6.5 Hz) 3.80(3H, s) 3.36(2H, m) 2.70(2H, t, J=7.5 Hz) 1.72(2H, m) | 1.45(2H, m) 0.94(3H, t, J=7.4 Hz) | KBr [M $^{\bullet}$ H $^+$](100) 1613 1549 237(27) 1514 223(35) 1272 207(61) 1238 168(60) 1135 159(86) | FAB+ | C ₂₂ H ₂₉ NO ₄ C: 71.13% H: 7.87% N: 3.77% 分析値 C: 71.02% H: 7.99% N: 3.74% |
| 2-8 | | DMSO-d6,300MHz 134~135°C 無色結晶 | 9.14(1H, s) 8.34(1H, t, J=5.5 Hz) 7.41(1H, br d, J=8.4 Hz) 7.39(1H, br s) 7.00(2H, d, J=8.3 Hz) 6.98(1H, d, J=8.2 Hz) 6.66(2H, d, J=8.3 Hz) 3.96(2H, t, J=6.5 Hz) 3.79(3H, s) 3.36(2H, m) 2.69(2H, t, J=7.5 Hz) 1.71(2H, m) | 1.41(2H, m) 1.23-1.35(4H, m) 0.87(3H, t, J=7.4 Hz) | KBr [M $^{\bullet}$ H $^+$](100) 3445 3256 2940 251(30) 1641 1556 1509 1323 1267 1224 1188 | FAB+ | C ₂₂ H ₃₁ NO ₄ C: 71.13% H: 7.87% N: 3.77% 分析値 C: 71.02% H: 7.99% N: 3.74% |
| 2-9 | | DMSO-d6,300MHz 125~126°C 無色結晶 | 9.13(1H, s) 8.33(1H, t, J=5.5 Hz) 7.40(1H, dd, J=8.4, 1.9 Hz) 7.37(1H, d, J=1.9 Hz) 7.39(2H, d, J=8.3 Hz) 6.97(1H, d, J=8.2 Hz) 6.65(2H, d, J=8.3 Hz) 3.95(2H, t, J=6.5 Hz) 3.78(3H, s) 3.36(2H, m) 2.68(2H, t, J=7.5 Hz) 1.70(2H, m) | 1.23-1.42(8H, m) 0.85(3H, t, J=7.4 Hz) | KBr [M $^{\bullet}$ H $^+$](100) 3452 3263 2921 1642 1615 1549 151(40) 1510 1442 1318 1269 | FAB+ | C ₂₂ H ₃₁ NO ₄ C: 71.66% H: 8.11% N: 3.63% 分析値 C: 71.57% H: 8.24% N: 3.53% |

表 4 9

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm ((CD ₃) ₂ NCO,300MHz) | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|---|---|---|---|---|
| 2-10 | | 162.7~163.2°C 9.19(1H, s) 7.57(1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz) 7.51(1H, d, J=1.8 Hz) 7.48(2H, d, J=8.8 Hz) 7.05(1H, d, J=8.4 Hz) 6.73(2H, d, J=8.8 Hz) 4.02(2H, t, J=6.5 Hz) 3.83(3H, s) | 9.80(1H, s) 1.7-1.8(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.91(3H, t, J=7.9 Hz), | KBr 3295 [M ⁺ H ⁺] (100) 1642 [M ⁺ H ⁺] (70) 1514 221(75) 154(75) | FAB+ 330 [M ⁺ H ⁺] (100) 221(70) 154(75) | C ₁₉ H ₂₁ NO ₄ C: 69.22% H: 7.04% N: 4.25% 分析值 C: 68.84% H: 7.24% N: 4.25 % |
| 2-11 | | 7.43(1H, d, J=2.1 Hz) 7.26(1H, dd, J=8.3, 2.1 Hz) 7.20(2H, d, J=8.5 Hz) 6.84(1H, d, J=8.3 Hz) 6.81(1H, d, J=8.5 Hz) 6.32(1H, br) 5.80(1H, bs) | 7.26(1H, dd, J=8.3, 2.1 Hz) 7.20(2H, d, J=8.5 Hz) 6.84(1H, d, J=8.3 Hz) 6.81(1H, d, J=8.5 Hz) 6.32(1H, br) 5.80(1H, bs) | KBr 3320 [M ⁺ H ⁺] (100) 2955 [M ⁺ H ⁺] (45) 1510 221(70) | FAB+ 344 [M ⁺ H ⁺] (100) 238(45) 221(70) | C ₂₀ H ₂₃ NO ₄ C: 69.95% H: 7.34% N: 4.08% 分析值 C: 70.05% H: 7.42% N: 4.14 % |
| 2-12 | | 7.37(1H, d, J=2.0 Hz) 7.12(1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz) 7.06(2H, d, J=8.4 Hz) 6.83(1H, d, J=8.4 Hz) 6.77(2H, d, J=8.4 Hz) 6.02(1H, br) | 7.37(1H, d, J=2.0 Hz) 7.12(1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz) 7.06(2H, d, J=8.4 Hz) 6.83(1H, d, J=8.4 Hz) 6.77(2H, d, J=8.4 Hz) 6.02(1H, br) | KBr 3319 [M ⁺ H ⁺] (42) 2933 [M ⁺ H ⁺] (35) 1513 221(35) 1267 | FAB+ 372 [M ⁺ H ⁺] (42) 2933 [M ⁺ H ⁺] (35) 1513 221(35) 1267 | |

表 50

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | $^1\text{IRcm}^{-1}$ | MS | 元素分析 |
|------|-----|----------------------------|---|---|---|--|
| 2-13 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.34(1H, d, J=2.0 Hz) 7.17(1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz) 7.1-7.2(1H, m) 7.00(1H, bs) 6.80(1H, d, J=8.3 Hz) 6.7-6.8(3H, m) 6.22(1H, bs) 3.99(2H, t, J=6.9 Hz) 3.86(3H, s) 3.65(2H, q, J=6.8 Hz) 2.83(2H, t, J=6.8 Hz) 1.8-1.9(2H, m) | 1.3-1.5(4H, m) 0.91(3H, t, J=7.0 Hz) | KBr FAB+ [M ⁺ H ⁺] (40) 221(50) 1581 1505 1268 HRFAB(m/z) C ₂₁ H ₂₄ NO ₄ 358.4622 分析値 358.2008 | C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ 理論値 C ₂₁ H ₂₄ NO ₄ 364.4621 分析値 364.2481 |
| 2-14 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.96(1H, bs) 7.41(1H, d, J=1.9 Hz) 7.26(1H, dd, J=8.3, 1.9 Hz) 7.10(1H, t, J=8.0 Hz) 7.08(2H, d, J=8.0 Hz) 6.92(1H, d, J=8.0 Hz) 6.7-6.9(3H, m) 4.00(2H, t, J=6.8 Hz) 3.86(3H, s) 3.59(2H, q, J=7.0 Hz) 2.96(2H, t, J=7.0 Hz) 1.8-1.9(2H, m) | 1.3-1.5(4H, m) 0.91(3H, t, J=7.0 Hz) | Neat FAB+ [M ⁺ H ⁺] (90) 221(100) 1620 1578 1514 | C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ 理論値 C: 70.56% H: 7.61% N: 3.92% 分析値 C: 70.59% H: 7.77% N: 3.87 % |
| 2-15 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.39(1H, d, J=1.9 Hz) 7.21(1H, dd, J=8.3, 1.9 Hz) 6.83(1H, d, J=8.3 Hz) 6.03(1H, bs) 4.04(2H, t, J=6.9 Hz) 3.9-4.0(2H, m) 3.88(3H, s) 3.2-3.6(4H, m) 1.0-2.1(1.5H, m) 0.91(3H, t, J=7.1 Hz) | Neat FAB+ [M ⁺ H ⁺] (50) 221(100) 1633 1504 1267 | C ₂₁ H ₂₄ NO ₄ 理論値 C ₂₁ H ₂₄ NO ₄ 364.5102 分析値 364.2481 | |

表 5-1

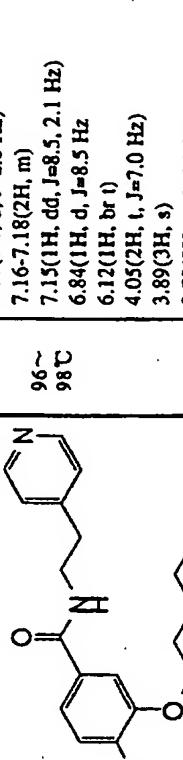
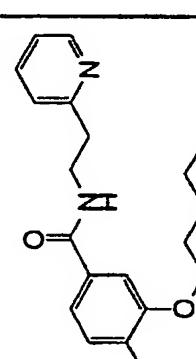
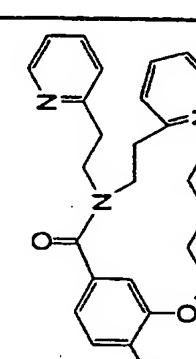
| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm $^{-1}$ | MS | 元素分析 | |
|------|---|-----------------|--|--|---|---|---|
| 2-16 |  | 96~98°C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 8.52-8.54(2H, m) 7.38(1H, d, J=2.0 Hz) 7.16-7.18(2H, m) 7.15(1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz) 6.84(1H, d, J=8.5 Hz) 6.12(1H, br s) 4.05(2H, t, J=7.0 Hz) 3.89(3H, s) 3.72(2H, q, J=7.0 Hz) 2.95(2H, t, J=7.0 Hz) 1.81-1.90(2H, m) 1.35-1.47(4H, m) | 0.93(3H, t, J=7.2 Hz) 0.93(3H, t, J=7.0 Hz) | Neat 3309 [M $^+$ H $^+$] (100) 2947 [M $^+$ H $^+$] (27) 1634 221(48) 1269 | FAB+ 343 285(27) 1513 1269 | C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ 理論値 C: 70.15% H: 7.65% N: 8.18% 分析値 C: 70.14% H: 7.81% N: 8.12% |
| 2-17 |  | 82~83°C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 8.55-8.57(1H, m) 7.63(1H, dd, J=7.6, 1.8 Hz) 7.42(1H, d, J=2.0 Hz) 7.27(1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz) 7.15-7.22(2H, m) 6.85(1H, d, J=8.3 Hz) 4.07(2H, t, J=6.9 Hz) 3.90(3H, s) 3.84(2H, q, J=6.0 Hz) 3.10(2H, t, J=6.0 Hz) 1.80-1.90(2H, m) 1.30-1.50(4H, m) | 0.93(3H, t, J=7.0 Hz) | Neat 3242 [M $^+$ H $^+$] (100) 1630 [M $^+$ H $^+$] (52) 1272 154(74) | FAB+ 343 221(52) 154(74) | C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ 理論値 C: 70.15% H: 7.65% N: 8.18% 分析値 C: 70.22% H: 7.86% N: 8.15% |
| 2-18 |  | 淡黄色油状 | CDCl ₃ , 300MHz 8.38-8.58(2H, m) 7.49-7.64(2H, m) 7.27(1H, d) 7.02-7.19(3H, m) 6.70-6.32(3H, m) 3.95(2H, t, J=6.9 Hz) 3.86(3H, s) 3.55-3.90(4H, m) 2.81-3.33(4H, m) 1.78-1.91(2H, m) 1.30-1.50(4H, m) | 0.93(3H, t, J=7.0 Hz) | Neat 2953 [M $^+$ H $^+$] (83) 1628 [M $^+$ H $^+$] (29) 1433 434(33) 1261 221(100) | FAB+ 448 354(29) 434(33) 221(100) | C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₃ 理論値 C: 72.46% H: 7.43% N: 9.39% 分析値 C: 71.57% H: 7.66% N: 9.12% |

表 5 2

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|--|--|--------------------|---|------|
| 2-19 | | CDCl ₃ , 300MHz 8.50(4H, br s) 7.03(4H, br s) 6.81(1H, d, J=9.0 Hz) 6.66-6.70(2H, m) 3.94(2H, t, J=6.5 Hz) 3.88(3H, s) 3.44-3.73(4H, m) 2.70-3.00(4H, m) 1.79-1.90(2H, m) 1.31-1.50(4H, m) 0.93(3H, t, J=7.3 Hz) | Neat 2933 1628 1601 390(14) 1261 343(29) 221(100) | FAB+ | C ₂ H ₁₂ NO ₄ [M+H ⁺] (55) [M ⁺ H ⁺] (55) 390(14) 1261 343(29) 221(100) | 元素分析 |
| 2-20 | | CDCl ₃ , 300MHz 7.11(1H, bs) 6.8-7.0(6H, m) 6.3(1H, bs) 3.9(2H, d, J=7.5 Hz) 3.9(3H, s) 3.6-3.8(2H, m) 2.6-3.0(2H, m) 2.8(3H, bs) 1.7-1.9(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.9(3H, t, J=7.5 Hz) | KBr 3300 2932 2362 1606 1516 | FAB+ | C ₂ H ₁₂ NO ₄ [M ⁺ H ⁺] (35) [M ⁺ H ⁺] (35) 221(40) C: 71.13% H: 7.87% N: 3.77% 分析値 C: 71.41% H: 8.07% N: 3.88 % | 元素分析 |
| 2-21 | | DMSO-d ₆ , 300MHz 9.14(1H, s) 8.34(1H, t) 7.41-7.43(2H, m) 6.97-7.02(3H, m) 6.67(2H, d, J=8.4 Hz) 4.00(2H, t, J=6.8 Hz) 3.79(3H, s) 3.30-3.43(2H, m) 2.70(2H, t, J=7.5 Hz) 1.72-1.86(1H, m) 1.62(2H, q, J=6.8 Hz) 0.93(6H, d, J=6.6 Hz) | 358 [M ⁺ H ⁺] (65) 221(99) 150(100) | FAB+ | 元素分析 | 元素分析 |

表 5 3

| 実施例 | 構造式 | 融点 | DMSO-d6,300MHz 1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS FAB+ | 元素分析 |
|------|-----|-----------------------|--|---|--|--|
| 2-22 | | 97~98°C 無色結晶 | 9.14(1H, s) 8.34(1H, t) 7.41-7.44(2H, m) 6.98-7.03(2H, m) 6.67(2H, d, J=8.4 Hz) 3.86(2H, d, J=5.8 Hz) 3.80(3H, s) 3.27-3.94(2H, m) 2.70(2H, t, J=7.3 Hz) 1.58-1.70(1H, m) 1.33-1.54(4H, m) 0.90(6H, t, J=7.4 Hz) | | 372 [M+H] ⁺ (55) 235(71) 150(100) | |
| 2-23 | | 168~169°C 無色結晶 | 9.14(1H, s) 8.33(1H, t, J=5.4 Hz) 7.37-7.45(2H, m) 6.97-7.02(3H, m) 6.67(2H, d, J=8.3 Hz) 3.80-3.82(5H, m) 3.24-3.44(2H, m) 2.70(2H, t, J=7.4 Hz) 1.13-1.30(1H, m) 0.50-0.63(2H, m) 0.26-0.37(2H, m) | | 342 [M+H] ⁺ (100) 205(42) 185(38) 150(50) | |
| 2-24 | | 199.3~200.9°C 無色結晶 | 9.10(1H, s) 8.22(1H, d, J=8.5 Hz) 7.42(1H, bs) 7.40(1H, d, J=8.48 Hz) 7.35(1H, s) 7.10(2H, d, J=8.41 Hz) 7.01(2H, bs) 6.78(1H, d, J=8.48 Hz) 6.60(2H, d, J=8.41 Hz) 4.45-4.57(1H, m) 3.92-4.00(2H, m) 3.79(3H, s) | DMSO-d6,300MHz 2.97(1H, dd, J=13.6, 4.7 Hz) 2.85(1H, dd, J=13.6, 10.9 Hz) 1.65-1.79(2H, m) 1.28-1.48(4H, m) 0.91(3H, t, J=7.01 Hz) | KBr [M+H] ⁺ (35) 3000 1652 1612 221(100) | C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ C: 65.98% H: 7.05% N: 6.99% 理論値 C: 66.02% H: 7.10% N: 6.91% 分析値 C: 66.02% H: 7.10% N: 6.91% |

表 5.4

| 英施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 | |
|------|-----|---|--|--|--|--|--|
| 2-25 | | CDCl ₃ , 300MHz 7.4(1H, d, J=3 Hz) 7.2(1H, dd, J=9, 3 Hz) 7.0(2H, d, J=9 Hz) 6.8(1H, d, J=9 Hz) 6.7(2H, d, J=9 Hz) 6.5(1H, m) 5.9(1H, bs) 5.0(1H, m) 4.0(2H, t, J=9 Hz) 3.9(3H, s) 3.8(3H, s) 3.2(2H, m) | 1.7-1.8(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.9(3H, t, J=4 Hz) | Neat 3331 1743 1506 237(30) 22(100) | FAB+ [M ⁺ H] ⁺ (30) 237(30) 22(100) | C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ 理論値 C: 69.15% H: 7.32% N: 3.51% 分析値 C: 68.97% H: 7.39% N: 3.43 % | |
| 2-26 | | 160~ 161°C | 7.39(1H, d, J=2.0 Hz) 7.21(1H, dd, J=8.1, 2.0 Hz) 6.84(1H, d, J=8.1 Hz) 6.62(1H, s) 6.57(1H, s) 6.17(1H, d, J=7.7 Hz) 4.29-4.42(1H, m) 4.04(2H, t, J=7.2 Hz) 3.89(3H, s) | 1.30-2.12(10H, m) 0.92(3H, t, J=7.0 Hz) | 3456 1503 1270 238(66) 221(100) | FAB+ [M ⁺ H] ⁺ (83) 238(66) 221(100) | C ₂₂ H ₂₃ NO ₃ 理論値 C: 68.20% H: 7.54% N: 3.61% 分析値 C: 78.23% H: 7.69% N: 3.60 % |
| 2-27 | | 152~ 154°C | 7.36(1H, d, J=2.0 Hz) 7.13(dd, J=8.3, 2.0 Hz) 6.50-5.91(4H, m) 5.99-6.08(1H, m) 5.52(1H, s) 4.04(2H, t, J=6.9 Hz) 3.89(3H, s) 3.85(3H, s) 3.66(2H, q, J=6.9 Hz) 2.86(2H, t, J=6.9 Hz) 1.80-1.91(2H, m) 1.33-1.50(4H, m) | 0.93(3H, t, J=7.0 Hz) | 3280 1508 1274 221(100) | FAB+ [M ⁺ H] ⁺ (72) 221(100) | C ₂₂ H ₂₃ NO ₃ 理論値 C: 68.20% H: 7.54% N: 3.61% 分析値 C: 78.23% H: 7.69% N: 3.60 % |

表 5 5

| 实施例 | 構造式 | 融点 | ¹ H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|-------------|---|---|--|------|
| 2-28 | | 73.1~73.5°C | CDCl ₃ , 300MHz 8.16-8.26(1H, m) 7.70(1H, d, J=8.0 Hz) 7.04-7.16(3H, m) 7.01(1H, d, J=8.0 Hz) 6.79(2H, d, J=8.5 Hz) 6.00(1H, s) 3.85(3H, s) 3.91(2H, t, J=6.9 Hz) 3.85(3H, s) 3.69(2H, q, J=6.68 Hz) 2.85(2H, t, J=7.2 Hz) 1.50-1.65(2H, m) | 1.22-1.40(4H, m) 0.91(3H, t, J=6.8 Hz) | FAB+ 358 [M'H'] (100) 221(40) 150.9(70) | |
| 2-29 | | 76.2~77.0°C | DMSO-d6, 300MHz 9.76(1H, d, J=4.4 Hz) 9.13(1H, s) 8.39(1H, d, bs) 7.59(1H, d, J=1.8 Hz) 7.45(1H, d, J=1.8 Hz) 7.36(1H, dd, J=8.8, 1.8 Hz) 6.99(2H, d, J=8.4 Hz) 6.65(2H, d, J=8.4 Hz) 4.02(2H, t, J=6.6 Hz) 3.2-3.4(2H, m) 2.67(2H, t, J=7.5 Hz) 1.7-1.8(2H, m) | 1.3-1.5(4H, m) 0.88(3H, t, J=7.2 Hz) | KBr 3242 2931 1637 1515 1496 | |
| 2-30 | | | DMSO-d6, 300MHz 9.48(1H, bs) 9.20(1H, s) 6.5-7.2(7H, m) 3.94-4.0(2H, m) 3.3-3.5(2H, m) 2.7-3.0(3H, m) 2.6-2.7(2H, m) 1.6-1.8(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.87(3H, t, J=7.0 Hz) | FAB+ 358 [M'H'] (20) | | |

表 5 6

| 实施例 | 构造式 | 触点 | ¹ H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 | |
|------|-----|---|---|---------------------------------|---|------|------|
| | | | | | | FAB+ | Neat |
| 2-31 | | DMSO-d ₆ ,300MHz 9.84(1H, s) 9.80(1H, d, J=8.1 Hz) 9.22(1H, s) 7.76(1H, dd, J=8.1, 2.0 Hz) 7.49(1H, s) 7.47(2H, d, J=8.8 Hz) 7.42(1H, d, J=8.1 Hz) 6.72(2H, d, J=8.8 Hz) 4.07(2H, t, J=6.6 Hz) 1.7-1.8(2H, m) 1.3-1.4(4H, m) 0.90(3H, t, J=7.2 Hz) | 3383 2955 1646 1602 1513 | 316 [M+H ⁺] (2S) | | | |
| 2-32 | | CDCl ₃ ,300MHz 7.58(1H, s) 7.49(1H, d, J=8.44 Hz) 7.09(2H, d, J=8.36 Hz) 6.81(1H, d, J=8.44 Hz) 6.78(2H, d, J=8.36 Hz) 5.96-6.03(1H, m) 5.18(1H, s) 3.83(3H, s) 3.65(2H, q, J=6.53 Hz) 2.82-2.86(2H, m) 1.73-1.78(2H, m) 1.32(6H, s) | 1.10-1.26(6H, m) 0.85-0.95(2H, m) 0.82(3H, t, J= 6.82 Hz) | 3500- 2970 1634 | 398 [M+H ⁺] (90) 261(100) 121(42) | FAB+ | Neat |
| 2-33 | | CDCl ₃ ,300MHz 8.52(2H, d, J=5.99 Hz) 7.60(1H, s) 7.49(1H, d, J=8.49 Hz) 7.17(2H, d, J=5.99 Hz) 6.84(1H, d, J=8.49 Hz) 6.0-6.10(1H, m) 3.85(3H, s) 3.71(2H, q, J=6.66 Hz) 2.95(2H, t, J=5.96 Hz) 1.73-1.83(2H, m) 1.33(6H, s) | 0.84-1.00(2H, m) 0.83(3H, d, J=6.7 Hz) | 3300 1633 | 383 [M ⁺ H ⁺] (70) 261(60) | FAB+ | Neat |

表 5 7

| 実施例 | 構造式 | 融点 | 1H NMR (δ) ppm | | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|----|---|---|--------------------|---|---|
| | | | CDCl ₃ , 300MHz | | | | |
| 2-34 | | | 8.56(1H, d, J=4.90 Hz) 7.58-7.68(3H, m) 7.38-7.46(1H, m) 7.14-7.24(2H, m) 6.85(1H, d, J=8.44 Hz) 3.79-3.80(5H, m, involving a singlet at 3.85) 3.10(2H, t, J=6.21 Hz) 1.74-1.82(2H, m) 1.35(6H, s) 1.11-1.24(6H, s) 0.86-0.98(2H, m) | 0.82(3H, t, J=6.67 Hz) 1.31 1.634 3316 1634 [M ⁺ H ⁺] (100) 261(70) | Neat FAB+ | 3316 1634 [M ⁺ H ⁺] (100) 261(70) | C ₂ H ₃ NO ₄ |
| 2-35 | | | 7.49(1H, bs) 7.58(1H, d, J=2.25 Hz) 7.50(1H, dd, J=8.0, 2.25 Hz) 6.82(2H, d, J=8.18 Hz) 6.76(1H, d, J=1.88 Hz) 6.61(1H, dd, J=8.0, 1.88 Hz) 6.16(1H, d, J=5.56 Hz) 5.93(1H, bs) 3.83(3H, s) 3.61(2H, q, J=6.59 Hz) 2.77(2H, t, J=6.98 Hz) 1.72-1.78(2H, m) | 1.31(6H, s) 1.21-1.22(6H, m) 0.84-0.94(2H, m) 0.82(3H, d, J=6.90 Hz) 1.602 278(25) 261(100) | Neat FAB+ | 3600- 3000 1602 278(25) 261(100) | C ₂ H ₃ NO ₄ |
| 2-36 | | | 7.60(1H, s) 7.47-7.59(1H, m) 6.80-6.89(2H, m) 6.71-6.74(2H, m) 6.00-6.10(1H, m) 5.56(1H, bs) 3.84(3H, s) 3.72(2H, q, J=7.15 Hz) 2.86(2H, t, J=6.7 Hz) 1.73-1.80(2H, m) 1.73-1.80(2H, m) 1.32(6H, s) | 1.10-1.23(6H, m) 0.84-1.0(2H, m) 0.83(3H, t, J=6.6 Hz) 1.625 261(100) 1602 150(43) | KBr FAB+ | 3600- 3050 1625 261(100) 1602 150(43) | C ₂ H ₃ NO ₄ |

表 5 8

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|------|-----|--|---|--|---|--|
| 2-37 | | DMSO-d6,300MHz 188.9~189.5°C MeO | 8.53(2H, bs) 8.15(1H, d, J=7.63 Hz) 7.74(1H, d, J=8.61 Hz) 7.66(1H, s) 7.00(1H, d, J=8.61 Hz) 6.65(1H, s) 6.43(1H, s) 3.95(4.12(1H, m) 3.84(3H, s) 2.59(2.85(4H, m) 1.90(2.03(1H, m) 1.60-1.83(3H, m) | 1.32(6H, s) 1.08-1.23(6H, m) 0.82-0.96(2H, m) 0.81(3H, t, J=6.67 Hz) | KBr [M $^+$ H $^+$] (100) 2416 1599 1531 | FAB+ C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 理論値 C: 73.77% H: 8.48% N: 3.19% |
| 2-38 | | DMSO-d6,300MHz 149.7~150.2°C HO | 9.76(1H, s) 9.13(1H, s) 8.20(1H, t, J=5.49 Hz) 7.58(1H, s) 7.50(1H, d, J=8.36 Hz) 7.01(2H, d, J=8.42 Hz) 6.76(1H, d, J=8.36 Hz) 6.67(2H, d, J=8.42 Hz) 3.27-3.40(5H, m, involving a singlet at 3.06) 2.69(2H, t, J=7.5 Hz) 1.73-1.87(2H, m) | 1.31(6H, s) 1.06-1.23(6H, m) 0.83-1.00(2H, m) 0.81(3H, t, J=6.6 Hz) | KBr [M $^+$ H $^+$] (100) 3000 1698 1622 1574 | FAB+ C ₁₂ H ₁₃ NO ₃ 理論値 C: 75.16% H: 8.67% N: 3.65% |
| 2-39 | | DMSO-d6,300MHz 159.3~160.0°C HO | 8.77(1H, s) 8.71(1H, s) 8.60(1H, s) 8.17-8.23(1H, m) 7.58(1H, s) 7.48-7.52(1H, m) 6.75 (1H, d, J=8.3 Hz) 6.63(1H, d, J=8.3 Hz) 6.61(1H, s) 6.42-6.47(1H, m) 3.22-3.38(5H, m, involving a singlet at 3.31) | 2.56-2.68(2H, m) 1.74-1.86(2H, m) 1.31(6H, s) 1.10-1.27(6H, m) 0.85-1.00(2H, m) 0.81(3H, t, J=6.6 Hz) | KBr [M $^+$ H $^+$] (55) 3700- 3050 1629 1602 | FAB+ C ₁₂ H ₁₃ NO ₃ 理論値 C: 72.15% H: 8.33% N: 3.66% 分析値 C: 71.95% H: 8.56% N: 3.52 % |

表 5 9

| 実施例 | 構造式 | 融点 | 1H NMR (δ) ppm | | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|---------------------|---|--|--------------------------------------|---|---|
| | | | CDCl ₃ , 300MHz | KBr FAB+ | | | |
| 2-40 | | 179.9~180.5°C HO | 9.78(1H, s) 8.45(2H, d, J=5.68 Hz) 8.23-8.29(1H, m) 7.56(1H, s) 7.25(2H, d, J=5.68 Hz) 6.75(1H, d, J=8.3 Hz) 3.42-3.51(2H, m) 3.30(3H, s) 2.80-2.88(2H, m) 1.74-1.83(2H, m) 1.30(6H, s) 1.08-1.20(6H, s) | 0.84-0.98(2H, m) 0.80(3H, t, J=6.57 Hz) | 3450 2950 1632 1602 1575 | [M ⁺ H] ⁺ (100) 247(20) 169(40) | C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₂ C: 74.96% H: 8.75% N: 7.60% 分析値 C: 74.46% H: 8.90% N: 7.69 % |
| 2-41 | | | 7.72(1H, s) 7.45(1H, d, J=7.6 Hz) 7.42(2H, d, J=7.6 Hz) 7.31(1H, t, J=7.6 Hz) 7.06(2H, d, J=8.2 Hz) 7.07(1H, s) 7.01(2H, d, J=8.2 Hz) 6.27(1H, t, J=5.5 Hz) 3.67(2H, q, J=6.7 Hz) 2.84(2H, t, J=6.9 Hz) 1.5-1.6(2H, m) 1.28(3H, s) | 1.28(3H, s) 1.0-1.3(6H, m) 0.9-1.0(2H, m) 0.83(3H, t, J=6.7 Hz) | | [M ⁺ H] ⁺ (100) 231(80) | FAB+ 368 |
| 2-42 | | 102.4°C | 101.8~101.8~ 7.52(1H, d, J=10.3 Hz) 7.49(1H, s) 7.09(2H, d, J=8.46 Hz) 6.81(1H, d, J=10.3 Hz) 6.80(2H, d, J=8.46 Hz) 5.98-6.10(1H, m) 5.32(1H, s) 3.84(3H, s) | 1.22-1.40(4H, m) 0.88(3H, t, J=6.68 Hz) | | [M ⁺ H] ⁺ (100) 236(30) 219(80) | FAB+ 356.1 |

表 6-0

| 实施例 | 構造式 | 融点 | 1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|---------------|--|--|--|--|
| 2-43 | | 88.6~89.4°C | 8.53(1H, d, $J=5.97$ Hz) 7.52(1H, d, $J=8.7$ Hz) 7.50(1H, s) 7.18(2H, d, $J=5.97$ Hz) 6.82(1H, d, $J=8.7$ Hz) 6.00-6.13(1H, m) 3.85(3H, s) 3.72(2H, q, $J=6.67$ Hz) 2.95(2H, t, $J=6.96$ Hz) 2.60(2H, t, $J=7.74$ Hz) 1.49-1.60(2H, m) 1.25-1.40(4H, m) | 0.88(3H, t, $J=6.86$ Hz) | FAB+ [M ⁺ H] ⁺ (100) 219(40) 105.9(87) | C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ 341 理验值 |
| 2-44 | | 116.6~116.9°C | 7.34(1H, d, $J=2.1$ Hz) 7.12(1H, dd, $J=8.4$, 2.1 Hz) 7.02(2H, d, $J=8.3$ Hz) 6.83(1H, d, $J=8.4$ Hz) 6.65(2H, d, $J=8.3$ Hz) 6.01(1H, br) 4.02(2H, t, $J=6.6$ Hz) 4.01(2H, t, $J=6.6$ Hz) 3.53(2H, q, $J=6.8$ Hz) 3.50(2H, bs) 2.80(2H, t, $J=6.8$ Hz) 1.8-1.9(4H, m) | 1.3-1.5(8H, m) 0.93(3H, t, $J=7.0$ Hz) 0.93(3H, t, $J=7.0$ Hz) | KBr 3.327 2934 277(80) 1.626 1.513 1.37(100) 1.270 1.226 | C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₃ 413 [M ⁺ H] ⁺ (40) 137(100) C: 72.78% H: 8.80% N: 6.79% 分析值 |
| 2-45 | | 127~128°C | 7.34 (1H, d, $J=2.0$ Hz) 7.08-7.26 (3H, m) 6.78-6.83 (3H, m) 6.04 (1H, m) 5.21 (1H, s) 3.99-4.04 (4H, m) 3.65 (2H, q, $J=7.0$ Hz) 2.85 (2H, t, $J=7.0$ Hz) 1.77-1.86 (4H, m) 1.31-1.57 (12H, m) 0.88-0.92 (6H, m) | FAB+ 442[M ⁺ H] ⁺ (100) | C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₄ 442 理验值 | |

表 6 1

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm CDCl ₃ ,300MHz | $^1\text{Rcm}^{-1}$ | MS | 元素分析 |
|------|-----|----|---|--|----|------|
| 2-46 | | | 8.18(2H,d,J=8.4Hz) 7.40(2H,d,J=8.4Hz) 6.91(1H,d,J=8.9Hz) 6.20(1H,d,J=8.9Hz) 5.97(1H,b) | 0.93(3H,t,J=7.1Hz) | | |
| 2-47 | | | 8.15(2H,d,J=8.1Hz) 7.39(2H,d,J=8.1Hz) 7.18(1H,d,J=8.7Hz) 6.94(1H,d,J=8.7Hz) 6.11(1H,b) | | | |
| 2-48 | | | 8.19(2H,d,J=8.5Hz) 7.47(2H,d,J=8.5Hz) 7.23(1H,d,J=8.4Hz) 7.00(1H,d,J=8.4Hz) 4.13-4.40(6H,m) 3.92(3H,s) | 8.19(2H,q,J=6.6Hz) 3.04(2H,t,J=6.9Hz) 1.70-1.83(2H,m) 1.20-1.45(7H,m) 0.93(3H,t,J=7.0Hz) | | |

表 6 2

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^{1}H NMR (δ) ppm $\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}$ | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 | |
|------|-----|-------------|---|--------------------|----|---|--|
| | | | | | | FAB+ | [M $^{\bullet}$ H $^{\bullet}$](10) 369(100) |
| 2-49 | | 93.2~94.1°C | 7.12(2H, d, $J=8.5$ Hz) 6.98(1H, d, $J=8.3$ Hz) 6.77(2H, d, $J=8.5$ Hz) 6.71(1H, d, $J=8.3$ Hz) 6.35(1H, br) 4.90(1H, bs) 3.94(2H, s) 3.83(3H, s) 3.66(2H, q, $J=6.6$ Hz) 3.11(2H, t, $J=7.1$ Hz) 2.87(2H, t, $J=7.0$ Hz) 2.05(3H, s) | | | 417 [M $^{\bullet}$ H $^{\bullet}$](10) 369(100) | |
| 2-50 | | | 7.37(1H, d, $J=9.0$ Hz) 7.32(1H, br) 7.12(2H, d, $J=8.4$ Hz) 6.87(1H, d, $J=9.0$ Hz) 6.78(2H, d, $J=8.4$ Hz) 5.35(1H, bs) 3.96(2H, t, $J=6.8$ Hz) 3.86(3H, s) 3.71(2H, q, $J=6.6$ Hz) 2.88(2H, t, $J=7.1$ Hz) 2.30(3H, s) 1.76-1.90(2H, m) | | | 404 [M $^{\bullet}$ H $^{\bullet}$](50) 267(100) | |
| 2-51 | | | | | | | |

表 6 3

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm $^{-1}$ | MS | 元素分析 |
|------|-----|-------------------|--|--|---------------------------------|------|------|
| 2-52 | | 101.1~ 102.6°C | CDCl ₃ , 300MHz 7.62(1H, d, J=3.0 Hz) 7.40(1H, dd, J=2, 1.8, 4Hz) 7.02(2H, d, J=8.4 Hz) 6.78(1H, d, J=8.4 Hz) 6.66(2H, d, J=8.4 Hz) 5.99(1H, b) | 1.62-1.73(2H, m) 1.28-1.54(8H, m) 0.94(3H, t, J=7.2 Hz) 0.90(3H, t, J=7.1 Hz) | 429 [M' H'] (50) 293(100) | FAB+ | |
| 2-53 | | 淡黄色结晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.04(2H, d, J=8.4 Hz) 6.92(1H, d, J=8.7 Hz) 6.78(2H, d, J=8.4 Hz) 6.20(1H, d, J=8.7 Hz) 6.04(1H, b) | 0.92(3H, t, J=7.1 Hz) | | | |
| 2-54 | | 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.53(1H, d, J=8.1 Hz) 7.34(1H, d, J=1.9 Hz) 7.09(2H, d, J=8.5 Hz) 6.96(1H, dd, J=1.9, 8.1 Hz) 6.70(2H, d, J=8.5 Hz) 6.08(1H, b) | 1.33-1.5(4H, m) 0.92(3H, t, J=7.2 Hz) | 407 [M' H'] (20) 27(20) | FAB+ | |

表 6 4

| 实施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm $\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}$ | IRcm ⁻¹ | | MS FAB+ | 元素分析 |
|------|-----|---------------|---|---|------------|------------|------|
| | | | | IRcm ⁻¹ | MS FAB+ | | |
| 2-55 | | 148.2~149.3°C | 7.27(1H, d, J=1.5 Hz) 7.04-7.13(4H, m) 6.80(2H, d, J=8.4 Hz) 6.06(1H, br) 4.95(1H, s) 4.07(2H, t, J=6.5 Hz) 3.67(2H, q, J=6.5 Hz) 2.86(2H, t, J=7.7 Hz) 2.43(3H, s) 1.78-1.92(2H, m) 1.37-1.6(4H, m) 0.94(3H, t, J=7.1 Hz) | 374 [M ⁺ H] ⁺ (30) 307(20) | | | |
| 2-56 | | 80.8~82.7°C | 7.53(1H, d, J=8.7 Hz) 7.35(1H, br) 7.02(2H, d, J=8.3 Hz) 6.87(1H, d, J=8.7 Hz) 6.63(2H, d, J=8.3 Hz) 3.95(2H, t, J=6.7 Hz) 3.85(3H, s) 3.69(2H, q, J=5.7 Hz) 3.57(2H, bs) 2.83(2H, t, J=6.9 Hz) 2.31(3H, s) 1.75-1.88(2H, m) | 403 [M ⁺ H] ⁺ (50) 267(100) | | | |
| 2-57 | | 98.6~99.3°C | 7.62(1H, br) 7.56(1H, s) 7.48(1H, d, J=8.7 Hz) 6.87(1H, d, J=8.7 Hz) 6.87(1H, s) 3.97(2H, t, J=6.6 Hz) 3.86(3H, s) 3.78(2H, q, J=6.3 Hz) 2.97(2H, t, J=6.5 Hz) 2.36(3H, s) 1.75-1.88(2H, m) 1.31-1.55(4H, m) | 378 [M ⁺ H] ⁺ (100) 267(50) | | | |

表 6 5

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|------|-----|----------------------------|--|---|--|------------|
| 2-58 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.20(1H, d, J=5 Hz) 7.12(2H, d, J=8.6 Hz) 6.79(1H, d, J=8.5 Hz) 6.78(2H, d, J=8.6 Hz) 6.70(1H, bs) 5.06(1H, s) 3.95(2H, t, J=6.7 Hz) 3.91(2H, s) 3.85(3H, s) 3.67(2H, q, J=6.6 Hz) 2.88(2H, t, J=7.0 Hz) 1.75-1.87(2H, m) | 1.3-1.53(4H, m) 0.94(3H, t, J=7.1 Hz) | FAB+ 418 [M+H ⁺] (30) 281(100) | |
| 2-59 | | CDCl ₃ , 300MHz | 8.18(2H, d, J=8.7 Hz) 7.63(1H, bs) 7.60(1H, d, J=8.6 Hz) 7.45(2H, d, J=8.7 Hz) 6.90(1H, d, J=8.6 Hz) 3.96(2H, t, J=6.7 Hz) 3.87(3H, s) 3.78(2H, q, J=6.6 Hz) 3.09(2H, t, J=7.0 Hz) 2.39(3H, s) | 8.18(2H, d, J=8.7 Hz) 7.63(1H, bs) 7.60(1H, d, J=8.6 Hz) 7.45(2H, d, J=8.7 Hz) 6.90(1H, d, J=8.6 Hz) 3.96(2H, t, J=6.7 Hz) 3.87(3H, s) 3.78(2H, q, J=6.6 Hz) 3.09(2H, t, J=7.0 Hz) 2.39(3H, s) | FAB+ 433 [M+H ⁺] (40) 267(100) | C21H29N3O3 |
| 2-60 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.02(2H, d, J=7.8Hz) 6.91(1H, d, J=8.7Hz) 6.66(2H, d, J=7.8Hz) 6.19(1H, d, J=8.7Hz) 5.92(1H, bs) 5.77(2H, bs) 3.92(2H, bs) 3.83(3H, s) 3.61(2H, bs) | 1.3-1.5(4H, m) 0.93(3H, t, J=7.2Hz) | FAB+ 3455 372 [M+H ⁺] (20) 2936 236(50) 1621 1555 1287 | C21H29N3O3 |

表 6 6

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|------|-----|---------------|--|--|---|------------|
| 2-61 | | 86.5~87.6°C | CDCl ₃ 300MHz 8.53(2H,d,J=6.0Hz) 7.16(2H,d,J=6.0Hz) 6.91(1H,d,J=8.9Hz) 6.19(1H,d,J=8.9Hz) 5.96(1H,bs) 5.78(1H,bs) 3.92(2H,q,J=6.8Hz) 3.83(3H,s) 3.66(2H,q,J=6.6Hz) 2.91(2H,t,J=6.9Hz) 1.70-1.83(2H,m) 1.30-1.50(4H,m) | 0.92(3H,t,J=7.1Hz) | KBr 3345 358 1626 [M+H ⁺] (60) 1530 236(70) 1282 | C20H27N3O3 |
| 2-62 | | 116.8~117.6°C | CDCl ₃ 300MHz 8.52(2H,d,J=6.1Hz) 7.50(1H,d,J=8.8Hz) 7.23(2H,d,J=6.1Hz) 6.64(1H,d,J=8.8Hz) 3.9(3H,s) 3.73(2H,q,J=6.2Hz) 2.96(2H,t,J=7.1Hz) 2.87(2H,t,J=7.2Hz) 1.40-1.58(2H,m) 1.20-1.40(4H,m) 0.88(3H,t,J=6.8Hz) | 8.77(1H,bs) 8.52(2H,d,J=6.1Hz) 7.50(1H,d,J=8.8Hz) 7.23(2H,d,J=6.1Hz) 6.64(1H,d,J=8.8Hz) 3.9(3H,s) 3.73(2H,q,J=6.2Hz) 2.96(2H,t,J=7.1Hz) 2.87(2H,t,J=7.2Hz) 1.40-1.58(2H,m) 1.20-1.40(4H,m) 0.88(3H,t,J=6.8Hz) | KBr 3330 358 2955 [M+H ⁺] (50) 1630 307(20) 1529 1289 | C20H27N3O3 |
| 2-63 | | 128.7~129.4°C | CDCl ₃ 300MHz 8.53(2H,d,J=6.0Hz) 7.18(2H,d,J=6.0Hz) 6.73(1H,s) 6.18(1H,s) 5.99(1H,bs) 5.35(2H,bs) 3.83(2H,t,J=6.6Hz) 3.83(3H,s) | 0.92(3H,t,J=7.1Hz) | KBr 3332 358 2930 [M+H ⁺] (40) 1632 236(100) 1598 1542 1239 1214 | C20H27N3O3 |

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 | |
|------|-----|----------------------------|---|-----------------------|--|--|------------|
| 2-64 | | 125.7~127.2 °C 127.2 °C | CDCl ₃ , 300MHz 7.59(1H, s) 7.03(2H, d, J=8.4Hz) 6.77(1H, s) 6.63(2H, d, J=8.4Hz) 5.64(1H, br s) 4.05(2H, t, J=6.8Hz) 3.93(3H, s) 3.68(2H, q, J=6.5Hz) 3.60(2H, bs) 2.85(2H, t, J=6.8Hz) 1.80-1.90(2H, m) 1.30-1.45(4H, m) | 0.94(3H, t, J=7.1Hz) | KBr 3258 2934 1650 1514 1336 1272 1220 | FAB+ 402 [M+H+] (20) 266(20) | C21H29N3O3 |
| 2-65 | | - | CDCl ₃ , 300MHz 7.59(1H, s) 7.03(2H, d, J=8.4Hz) 6.77(1H, s) 6.63(2H, d, J=8.4Hz) 5.64(1H, br s) 4.05(2H, t, J=6.8Hz) 3.93(3H, s) 3.68(2H, q, J=6.5Hz) 3.60(2H, bs) 2.85(2H, t, J=6.8Hz) 1.80-1.90(2H, m) 1.30-1.45(4H, m) | 0.94(3H, t, J=7.1Hz) | Neat 3258 2934 1650 1514 1336 1272 1221 | FAB+ 402 [M+H+] (20) 266(20) | C21H27N3O5 |
| 2-66 | | - | CDCl ₃ , 300MHz 8.50(4H, br s) 7.03(4H, br s) 6.81(1H, d, J=9.0 Hz) 6.66-6.70(2H, m) 3.94(2H, t, J=6.5 Hz) 3.88(3H, s) | 0.93(3H, t, J=7.3 Hz) | Neat 2933 1628 1601 1261 | FAB+ 448 [M+H+] (55) 390(14) 343(29) 221(100) | C21H29N3O3 |

表 6 8

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR} (\delta) \text{ ppm}$ | | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|-------|---|--|--------------------|--|------|
| | | | CDCI3,300MHz | FAB+ [M+H ⁺](50). | | | |
| 2-67 | | 黄色油状 | 7.1-7.5 (3H, m) 7.08 (2H, d, J=8.4 Hz) 6.86 (2H, q, J=6.3 Hz) 6.80 (1H, bs) 5.91 (1H, bs) 3.99 (2H, bs) 3.87 (3H, s) 3.64 (2H, q, J=6.3 Hz) 3.42 (2H, t, J=6.6 Hz) 2.87 (3H, s) | 1.46 (9H, s) 2.84 (2H, t, J=6.6 Hz) 2.0-2.1 (2H, m) | | FAB+ 459 [M+H ⁺](50). | |
| 2-68 | | 淡黄色结晶 | 7.18 (1H, d, J=4.8 Hz) 7.18 (1H, d, J=8.4 Hz) 6.96 (1H, dd, J=4.8, 3.3 Hz) 6.88 (1H, d, J=3.3 Hz) 6.81 (1H, d, J=8.4 Hz) 6.35 (1H, bs) 4.67 (2H, d, J=6.9 Hz) 4.14 (1H, t, J=6.9 Hz) 3.97 (2H, t, J=6.6 Hz) 3.86 (3H, s) | 1.7-1.9 (2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) 0.93 (3H, t, J=6.9 Hz) | | FAB+ 378 [M+H ⁺](30). 360(100). | |
| 2-69 | | 無色结晶 | 7.11 (4H, s) 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.20 (1H, bs) | 1.3-1.5 (4H, m) 0.91 (3H, t, J=6.9 Hz) | | FAB+ 386 [M+H ⁺](30) 368(100) | |

表 6 9

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|------|-----|----------------------------|--|---|--|------|
| 2-70 | | CDCl ₃ , 300MHz | 8.18(2H, d, J=8.4 Hz), 7.42(2H, d, J=8.4 Hz), 7.09(1H, d, J=8.4 Hz), 6.78(1H, d, J=8.4 Hz), 6.75(1H, bs), 3.94(2H, t, J=6.9 Hz) 3.90(2H, q, J=5.4 Hz) 3.85(3H, s), 3.72(2H, q, J=6.9 Hz) 3.60(1H, t, J=4.8 Hz) 3.06(2H, t, J=6.9 Hz) 2.92(2H, t, J=5.7 Hz), | 1.7-1.8(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.92(3H, t, J=7.2 Hz) | FAB+ 431[M+H ⁺] (100), 413 (80). | |
| 2-71 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.13(4H, s) 7.05(1H, d, J=8.4 Hz), 6.75(1H, d, J=8.4 Hz), 6.36(1H, bs), 4.03(1H, t, J=4.8 Hz) 3.94(2H, t, J=6.9 Hz) 3.87(2H, t, J=5.4 Hz) 3.84(3H, s), 3.67(2H, q, J=6.6 Hz) 2.94(2H, q, J=5.4 Hz) 2.88(2H, t, J=5.4 Hz) 2.33(3H, s) | 1.7-1.8(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.92(3H, t, J=7.2 Hz) | FAB+ 400[M+H ⁺] (100), 382 (30). | |
| 2-72 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.2-7.4(5H, m) 7.04(1H, d, J=8.4 Hz), 6.75(1H, d, J=8.4 Hz), 6.46(1H, bs), 3.98(1H, t, J=5.0 Hz) 3.94(2H, t, J=6.6 Hz) 3.86(2H, t, J=5.1 Hz) 3.83(3H, s), 3.69(2H, q, J=6.6 Hz) 2.9-3.0(4H, m) 1.75(2H, t, J=7.1 Hz) 1.3-1.5(4H, m) | 0.92(3H, t, J=6.9 Hz) | FAB+ 386[M+H ⁺] (100) | |

表 70

| 实施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|------|-----|---|--|---|----|------|
| 2-73 | | CDCl ₃ , 300MHz 7.16(1H, dd, J=4.7, 1.0 Hz) 7.10(1H, d, J=8.5 Hz), 6.95(1H, dd, J=4.7, 3.3 Hz), 6.87(1H, dd, J=3.3, 1.0 Hz) 6.73(1H, d, J= 8.5 Hz) 6.62(1H, bs) 3.94(2H, t, J=6.6 Hz) 3.9-4.0(3H, m) 3.84(3H, s) 3.69(2H, q, J=6.3 Hz) 3.14(2H, t, J=6.1 Hz) 2.96(1H, t, J=5.5 Hz) | 1.75(2H, t, J=7.0 Hz) 1.4-1.5(4H, m) 0.92(3H, t, J=7.0 Hz) | FAB+ 392[M+H] (100), 374(25) | | |
| 2-74 | | CDCl ₃ , 300MHz 8.18(2H, d, J=8.7 Hz) 7.41(2H, d, J=8.7 Hz) 7.16(1H, d, J=8.4 Hz) 6.82(1H, d, J=8.4 Hz) 6.40(1H, bs) 4.65(2H, t, J=6.6 Hz), 3.97(2H, t, J=6.6 Hz), 3.92(1H, t, J=6.6 Hz), 3.86(3H, s) 3.74(2H, q, J=6.6 Hz) 3.07(2H, t, J=6.6 Hz) 1.7-1.9(2H, m) | 1.3-1.5(4H, m) 0.93(3H, t, J=6.9 Hz) | FAB+ 417 [M+H] (20), 399(100) | | |
| 2-75 | | | | | | |

表 7-1

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ¹ H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|----------------------------|--|--------------------|--|---|
| 2-76 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.28 (1H, s) 7.23 (1H, t, J=8.0 Hz) 7.15 (1H, d, J=8.0 Hz) 7.08 (1H, s) 7.02 (2H, d, J=8.4 Hz) 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz) 6.83 (2H, d, J=8.4 Hz) 6.32 (1H, br) 3.93 (2H, t, J=7.6 Hz) 3.64 (2H, q, J=7.0 Hz) 2.81 (2H, t, J=7.0 Hz) 1.7-1.8 (2H, m) | NaCl FAB+ | 3314 [M+H ⁺] (100) 2932 (75) 1638 1580 1515 | |
| 2-77 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.43 (1H, d, J=2.0 Hz) 7.26 (2H, dd, J=8.4, 2.0 Hz) 6.85 (1H, d, J=8.4 Hz) 6.76 (1H, br) 4.06 (2H, t, J=6.9 Hz) 3.90 (3H, s) 3.73 (4H, t, J=4.6 Hz) 3.55 (2H, q, J=5.7 Hz) 2.62 (2H, t, J=5.7 Hz) 2.53 (4H, t, J=4.6 Hz) 1.8-1.9 (2H, m) | KBr FAB+ | 3286 [M+H ⁺] (100) 2945 (80) 1634 1617 1515 | C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₄ 理論値 C: 65.12% H: 8.63% N: 7.99% 分析値 C: 65.02% H: 8.56% N: 8.30% |
| 2-78 | | | | | | |

表 7 2

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|------|-----|--|--|--|---|---|
| 2-79 | | CDCl ₃ /300MHz 7.4-7.7 (5H, m) 7.2-7.4 (1H, m) 6.6-6.9 (7H, m) 3.92 (2H, t, J=6.8 Hz) 3.87 (3H, s) 3.6-4.0 (2H, m) 3.5-3.7 (2H, m) 3.3-3.5 (1H, m) 3.0-3.2 (1H, m) 2.6-2.8 (2H, m) 1.7-1.9 (2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) | 0.90 (3H, t, J=7.0 Hz) | Neat 3234 1609 1516 221(100) | FAB+ 510 [M+H+] (65) 384(45) 221(100) | C ₂₂ H ₂₉ NO ₅ 理論値 C: 68.20% H: 7.54% N: 3.61% 分析値 C: 67.74% H: 7.72% N: 3.62% |
| 2-80 | | 89.2~ 90.4°C CDCl ₃ /300MHz 7.3 (1H, d, J=3 Hz) 7.2 (1H, dd, J=9, 3 Hz) 7.0 (2H, d, J=9 Hz) 6.8 (1H, d, J=9 Hz) 6.6 (1H, bs) 6.4 (1H, b) | 1.7-1.9 (2H, m) 1.2-1.5 (4H, m) 0.91 (3H, t, J=7.5 Hz) | 3224 2994 221(100) 1616 1515 1264 | FAB+ 388 [M+H+] (45) 221(100) | C ₂₂ H ₂₉ NO ₅ 理論値 C: 68.20% H: 7.54% N: 3.61% 分析値 C: 67.74% H: 7.72% N: 3.62% |
| 2-81 | | DMSO-d ₆ /300MHz 12.50 (1H, bs) 9.14 (1H, s) 8.43 (1H, d, J=8.2 Hz) 7.42 (2H, bd, J=8.5 Hz) 7.35 (1H, bs) 7.10 (2H, d, J=8.3 Hz) 7.00 (1H, d, J=8.5 Hz) 6.63 (2H, d, J=8.3 Hz) 4.4-4.6 (1H, m) 3.97 (2H, t, J=6.4 Hz) 3.80 (3H, s) | 1.7-1.8 (2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) 0.91 (3H, t, J=6.9 Hz) | 3431 3303 1740 1641 1509 | FAB+ 402 [M+H+] (60) 221(100) 237(42) | C ₂₂ H ₂₇ NO ₆ 理論値 C: 65.82% H: 6.78% N: 3.49% 分析値 C: 63.00% H: 6.84% N: 3.26% |

表 7 3

| 実施例 | 構造式 | 融点 | 1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|-----------|---|---|-------------------------------------|--|
| 2-82 | | | DMSO-d6,300MHz 8.55-8.80 (2H, m) 8.35 (1H, t) 7.38-7.47 (2H, m) 7.00 (1H, d, J=8.5 Hz) 6.64 (1H, d, J=8.5 Hz) 6.62 (1H, d, J=2.2 Hz) 6.46 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz) 3.98 (2H, t, J=6.7 Hz) 3.80 (3H, s) 3.29-3.41 (2H, m) 2.63 (2H, t, J=8.3 Hz) | FAB+ 3435 374 3253 [M+H+] (37) 1561 30719 1508 1275 154(100) | C ₂₁ H ₂₇ NOS | 理論値 C: 67.54% H: 7.29% N: 3.75% |
| 2-83 | | 無色結晶 | DMSO-d6,300MHz 8.74 (2H, d, J=6.0 Hz) 8.50 (1H, brs) 7.81 (2H, d, J=6.0 Hz) 7.38-7.42 (2H, m) 6.99 (1H, d, J=8.0 Hz) 3.96 (2H, t, J=6.8 Hz) 3.80 (3H, s) | FAB+ 2934 343 1638 [M+H+·HCl] 1505 1268 | | 分析値 C: 68.30% H: 7.49% N: 3.65% |
| 2-84 | | 淡黄色アモルファス | DMSO-d6,300MHz 8.74 (2H, d, J=6.0 Hz) 8.50 (1H, brs) 7.81 (2H, d, J=6.0 Hz) 7.38-7.42 (2H, m) 6.99 (1H, d, J=8.0 Hz) 3.96 (2H, t, J=6.8 Hz) 3.80 (3H, s) 3.60 (2H, q, J=6.5 Hz) 3.10 (2H, t, J=6.5 Hz) 1.66-1.78 (2H, m) 1.27-1.46 (4H, m) 0.90 (3H, t, J=6.5 Hz) | FAB+ 2934 343 1638 [M+H+·HCl] 1505 1268 | | |

表 7 4

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|----------------------------|---|---|----------------------------------|--------------------------------------|
| 2-85 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.1-7.3 (5H, m) 7.27 (1H, d, J=8.2 Hz) 7.22 (2H, d, J=8.5 Hz) 7.04 (2H, d, J=8.5 Hz) 6.9-7.1 (2H, m) 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz) 5.68 (1H, d, J=13.6 Hz) 4.11 (2H, t, J=7.8 Hz) 3.98 (2H, t, J=6.9 Hz) 3.90 (3H, s) 3.03 (2H, t, J=7.8 Hz) 2.29 (3H, s) | Neat 2932 1760 1659 1600 | FAB+ 2933 1762 1628 | [M+H ⁺] (25) 221(100) |
| 2-86 | | CDCl ₃ , 300MHz | 6.8-7.3 (7H, m) 3.99 (2H, t, J=6.9 Hz) 3.88 (3H, s) 3.2-3.8 (4H, m) 2.8-3.0 (2H, m) 2.28 (3H, s) 1.8-1.9 (2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) 1.0-1.2 (3H, m) 0.92 (3H, t, J=7.1 Hz) | Neat 2933 1762 1628 | FAB+ 428 221(100) | [M+H ⁺] (25) 221(100) |
| 2-87 | | CDCl ₃ , 300MHz | 8.07 (2H, brd) 7.41 (1H, d, J=1.7 Hz) 7.20 (1H, brd, J=8.3 Hz) 7.13 (2H, d, J=6.5 Hz) 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz) 6.44-6.65 (1H, m) 4.05 (2H, t, J=6.9 Hz) 3.90 (3H, s) 3.69 (2H, q, J=6.7 Hz) 2.96 (2H, t, J=6.7 Hz) 1.78-1.90 (2H, m) 1.30-1.50 (4H, m) | Neat 359 221(55) 151(53) 122(100) | FAB+ [M+H ⁺] (95) | |

表 75

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ¹ H NMR (δ) ppm | ¹³ C NMR (ppm) | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|-------------------|---|--|--|---|--|
| 2-88 | | 110~112°C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 8.54-8.56 (1H, m) 7.73 (1H, td, J=7.7, 1.9 Hz) 7.48 (1H, d, J=7.9 Hz) 7.36 (1H, d, J=1.9 Hz) 7.22-7.27 (2H, m) 6.85 (1H, d, J=8.4 Hz) 6.59-6.69 (1H, m) 5.00 (2H, m) 3.99-4.09 (3H, m) 3.90 (3H, s) 3.60-3.69 (1H, m) | CDCl ₃ , 300MHz 110~112°C 無色結晶 | 1.81-1.91 (2H, m) 1.36-1.50 (4H, m) 0.93 (3H, t, J=7.0 Hz) 1.81-1.90 (2H, m) 1.32-1.49 (4H, m) 0.92 (3H, t, J=7.0 Hz) 1.77-1.90 (2H, m) 1.32-1.49 (4H, m) 0.92 (3H, t, J=7.0 Hz) 1.77-1.90 (2H, m) 1.32-1.49 (4H, m) 0.92 (3H, t, J=7.0 Hz) | FAB+ 3310 1637 1510 1269 1230 359 [M+H ⁺] (51) 307(27) 221(36) 154(100) | C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₄ C: 67.02% H: 7.31% N: 7.82% 分析値 C: 67.11% H: 7.43% N: 7.78% |
| 2-89 | | 117~118°C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 117~118°C 無色結晶 | 7.08 (1H, d, J=8.2 Hz) 6.85 (1H, d, J=8.3 Hz) 4.04 (2H, t, J=6.7 Hz) 3.89 (3H, s) 3.79 (2H, q, J=6.4 Hz) | 7.39 (1H, d, J=1.8 Hz) 7.05 (1H, dd, J=8.3, 1.8 Hz) 7.17-7.25 (1H, m) 7.14 (1H, dd, J=8.2, 2.9 Hz) 7.08 (1H, d, J=8.2 Hz) 6.85 (1H, d, J=8.3 Hz) 4.04 (2H, t, J=6.7 Hz) 3.89 (3H, s) 3.79 (2H, q, J=6.4 Hz) | FAB+ 359 [M+H ⁺] (35) 221(29) 154(100) | C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₃ C: 70.15% H: 7.65% N: 8.18% 分析値 C: 70.18% H: 7.85% N: 8.12% |
| 2-90 | | 93~94°C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 93~94°C 無色結晶 | 8.46-8.52 (2H, m) 7.54-7.60 (1H, m) 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz) 7.22-7.28 (1H, m) 7.14 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz) 6.82 (1H, d, J=8.3 Hz) 6.00-6.11 (1H, m) 4.04 (2H, t, J=6.9 Hz) 3.88 (3H, s) 3.69 (2H, q, J=6.8 Hz) 2.95 (2H, t, J=6.8 Hz) | 1.28-1.48 (4H, m) 0.92 (3H, t, J=7.1 Hz) 1.77-1.89 (2H, m) 1.28-1.48 (4H, m) 0.92 (3H, t, J=7.1 Hz) 1.77-1.89 (2H, m) 1.28-1.48 (4H, m) 0.92 (3H, t, J=7.1 Hz) 1.77-1.89 (2H, m) 1.28-1.48 (4H, m) 0.92 (3H, t, J=7.1 Hz) | FAB+ 3316 1521 1272 1231 359 [M+H ⁺] (51) 307(27) 221(36) 154(100) | C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₃ C: 67.02% H: 7.31% N: 7.82% 分析値 C: 67.11% H: 7.43% N: 7.78% |

表 7 6

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ¹ H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|---|-------------------------------------|---|--------------|------|
| 2-91 | | DMSO-d6,300MHz 8.83(2H,d,J=6.4Hz) 8.47(1H,bs) 7.98(2H,d,J=6.4Hz) 7.65(1H,d,J=8.5Hz) 7.59(1H,s) 6.98(1H,d,J=8.5Hz) 5.05(1H,bs) 3.82(3H,s) 3.62(2H,q,J=6.0Hz) 3.16(2H,t,J=6.5Hz) 1.70-1.80(2H,m) 1.29(6H,s) | 1.03-1.25(6H,m) 0.75-0.92(5H,m) | FAB- 418 [M-H] ⁺ (20) 417(100) 381(90) | C24H35N2O2Cl | |
| 2-92 | | DMSO-d6,300MHz 9.85(1H,s) 8.77(2H,d,J=6.4Hz) 8.30(1H,bs) 7.87(2H,d,J=6.4Hz) 7.54(1H,s) 7.45(1H,d,J=6.3Hz) 6.76(1H,d,J=6.3Hz) 3.53-3.63(2H,m) 3.03-3.14(2H,m) 1.72-1.82(2H,m) 1.27(6H,s) | 0.75-0.98(5H,m) | FAB- 403 [M-H] ⁺ (10) 367(100) | C23H33ClN2O2 | |
| 2-93 | | | | | | |

表 77

| 实施例 | 構造式 | 融点 | 1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|------|-----|---------------------|---|--|----|---|
| 2-94 | | | CDCl ₃ , 300MHz 8.03-8.11 (2H, m) 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz) 7.16-7.26 (3H, m) 6.82 (1H, d, J=8.4 Hz) 6.58-6.70 (1H, m) 4.04 (2H, t, J=6.9 Hz) 3.89 (3H, s) | FAB+ 3318 [M+H] 1631 (100) 1512 301(16) 1265 221(21) | | |
| 2-95 | | 104~106 °C 淡紫色结晶 | CDCl ₃ , 300MHz 8.03-8.11 (2H, m) 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz) 7.16-7.26 (3H, m) 6.82 (1H, d, J=8.4 Hz) 6.58-6.70 (1H, m) 4.04 (2H, t, J=6.9 Hz) 3.89 (3H, s) 3.67 (2H, q, J=6.8 Hz) 2.92 (2H, t, J=6.8 Hz) 1.71-1.90 (2H, m) 1.30-1.50 (4H, m) 0.92 (3H, t, J=7.0 Hz) | FAB+ 3318 [M+H] 1631 (100) 1512 301(16) 1265 221(21) | | |
| 2-96 | | | CDCl ₃ , 300MHz 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz) 7.22 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz) 7.07 (2H, d, J=8.3 Hz) 7.01 (1H, bs) 6.83 (2H, d, J=8.4 Hz) 6.78 (1H, d, J=8.3 Hz) 6.47 (1H, bs) 4.3-4.5 (1H, m) 4.02 (2H, t, J=6.9 Hz) 3.88 (3H, s) 3.41 (2H, d, J=3.6 Hz) | Neat 3300 [M+H] 2933 [M+H] 1632 221(80) 1504 1266 | | C ₂₃ H ₃₂ NO ₅ |

表 7 8

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm CDCl ₃ , 300MHz | IRcm ⁻¹ | MS FAB+ | 元素分析 | |
|------|-----|---------------|---|---|--|--|---|
| 2-97 | | 127.5~128.5°C | 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz) 7.18 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz) 7.09 (2H, d, J=8.3 Hz) 6.84 (1H, d, J=8.3 Hz) 6.77 (2H, d, J=8.3 Hz) 6.23 (1H, bd, J=6.9 Hz) 6.0 (1H, bs) 4.4-4.6 (1H, m) 4.00 (2H, t, J=6.8 Hz) 3.89 (3H, s) | 2.94 (2H, dd, J= 6.9, 2.1 Hz) 2.71 (2H, d, J=5.8 Hz) 2.15 (3H, s) 1.8-1.9 (2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) 0.92 (3H, t, J=7.0 Hz) | Neat 3500 2926 1631 1512 1267 | [M+H ⁺] (20) 221(40) 151(30) | |
| 2-98 | | 127.5~128.5°C | 7.05 (1H, d, J=8.4 Hz) 7.02 (2H, d, J=8.5 Hz) 6.75 (2H, d, J=8.5 Hz) 6.74 (1H, d, J=8.4 Hz) 6.46 (1H, bs) 6.30 (1H, bs) 4.50 (1H, bs) 3.94 (2H, t, J=6.7 Hz) 3.89 (2H, q, J=5.6 Hz) 3.83 (3H, s) 3.64 (2H, q, J=6.9 Hz) 2.95 (2H, t, J=5.6 Hz) | 2.84 (2H, t, J=6.9 Hz) 1.7-1.8 (2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) 0.92 (3H, t, J=7.0 Hz) | 3152 1943 1623 1543 1489 1279 | 402[M+H ⁺] (100) | C ₂₃ H ₃₁ NO ₃ 理論値 C: 68.8% H: 7.78% N: 3.49% 分析値 C: 68.34% H: 7.70% N: 3.53% |
| 2-99 | | 127.5~128.5°C | 7.17 (2H, d, J=5.7 Hz) 7.11 (2H, d, J=8.5 Hz) 6.92 (1H, bs) 6.78 (2H, d, J=8.5 Hz) 3.93 (2H, t, J=6.7 Hz) 3.89 (2H, q, J=5.7 Hz) 3.84 (3H, s) 3.71 (2H, q, J=6.7 Hz) 2.95 (2H, t, J=6.7 Hz) 2.92 (2H, t, J=5.7 Hz) 1.7-1.8 (2H, m) 1.70 (1H, bs) | 1.3-1.5 (4H, m) 0.92 (3H, t, J=7.1 Hz) | 3247 2935 1631 1596 1558 1488 1278 1086 | 387 106(100) [M+H ⁺] (90) | C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₄ 理論値 C: 68.37% H: 7.82% N: 7.25% 分析値 C: 68.37% H: 7.75% N: 7.39% |

表 7 9

| 实施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-------|-----|---------------|--|---|--|--|
| 2-100 | | 96.6~97.2°C | CDCl ₃ , 300MHz 8.19(1H, d, J=8.7 Hz) 8.02(1H, b) 7.07(2H, d, J=8.4 Hz) 6.79(2H, d, J=8.4 Hz) 6.58(1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz) 7.08 (2H, d, J=8.0 Hz) 6.92(1H, d, J=8.0 Hz) 6.43(1H, d, J=2.1 Hz) 5.72(1H, s) 3.99(2H, t, J=6.6 Hz) 3.83(3H, s) | 2.83(2H, t, J=6.9 Hz) 1.6-1.75(2H, m) 1.3-1.42(4H, m) 0.92(3H, t, J=7.1Hz) | FAB+ 358 [M ⁺ H ⁺] (100) 221(20) | |
| 2-101 | | | CDCl ₃ , 300MHz 7.39(1H, d, J=2.4 Hz) 7.22(1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz) 7.05(2H, d, J=8.4 Hz) 6.81(2H, d, J=8.4 Hz) 6.79(1H, d, J=8.4 Hz) 6.17(1H, b) 3.85(3H, s) | 7.39(1H, d, J=2.4 Hz) 7.22(1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz) 7.05(2H, d, J=8.4 Hz) 6.81(2H, d, J=8.4 Hz) 6.79(1H, d, J=8.4 Hz) 6.17(1H, b) 3.85(3H, s) | FAB+ 427 [M ⁺ H ⁺] (90) 369(100) | |
| 2-102 | | 120.6~121.1°C | CDCl ₃ , 300MHz 7.35(1H, d, J=2.0 Hz) 7.16(1H, dd, J=8.1, 2.0 Hz) 7.07(2H, d, J=8.5 Hz) 6.83(2H, d, J=8.5 Hz) 6.80(1H, d, J=8.4 Hz) 6.08(1H, b) 5.83(1H, bs) 5.1-5.2(1H, m) 4.00(2H, t, J=7.4 Hz) 3.89(3H, s) 3.66(2H, q, J=6.9 Hz) 2.84(2H, t, J=6.9 Hz) | 2.54(2H, q, J=7.4 Hz) 1.73(3H, s) 1.65(3H, s) | Neat 3320 [M ⁺ H ⁺] (100) 1510 1266 | C ₂ H ₃ NO ₄ 理論値 C; 71.52% H; 7.37% N; 3.79 % 分析値 C; 71.82% H; 7.43% N; 3.90% |

表 80

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm CDCl ₃ , 300MHz | IRcm ⁻¹ | MS FAB+ | 元素分析 C ₂₂ H ₂₉ NO ₄ |
|-------|-----|-----------------------|--|---|---|---|
| | | | | | | |
| 2-103 | | 131.9~132.1°C 無色結晶 | 7.35(1H, d, J=2.0 Hz) 7.13(1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz) 7.06(2H, d, J=8.5 Hz) 6.81(1H, d, J=8.4 Hz) 6.79(1H, d, J=8.5 Hz) 6.00(1H, bs) 6.09(1H, br) 3.99(2H, t, J=7.0 Hz) 3.87(3H, s) 3.64(2H, q, J=6.9 Hz) 2.83(2H, t, J=6.9 Hz) 1.7-1.9(2H, m) | 1.5-1.7(1H, m) 1.2-1.4(2H, m) 0.91(3H, s) 0.89(3H, s) 1228 | 372[M ⁺ H ⁺] (100) 235(60) | C: 71.13% H: 7.87% N: 3.77 % C: 71.41% H: 7.93% N: 3.87% |
| 2-104 | | 115.3~116.0°C 無色結晶 | 7.36(1H, d, J=2.1 Hz) 7.21(1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz) 7.10(2H, d, J=8.4 Hz) 6.8(2H, dd, J=8.4, 1.5 Hz) 6.05(1H, bs) 5.48(1H, s) 3.88(3H, s) 3.66(2H, q, J=6.6 Hz) 3.03(2H, t, J=7.7 Hz) 2.85(2H, t, J=7.1 Hz) 2.79(3H, s) 1.44-1.6(2H, m) | 1.08-1.18(4H, m) 0.88(3H, t, J=6.9 Hz) | 371 [M ⁺ H ⁺](100) 313(70) | FAB+ |
| 2-105 | | 115.5~116.1°C 無色結晶 | 7.09(2H, d, J=8.4 Hz) 6.98(1H, d, J=1.8 Hz) 6.89(1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz) 6.79(2H, d, J=8.4 Hz) 6.68(1H, d, J=8.1 Hz) 6.06(1H, bs) 5.46(1H, bs) 4.25(1H, bs) 4.0(2H, t, J=6.5 Hz) 3.65(2H, q, J=6.6 Hz) 3.14(2H, t, J=7.1 Hz) 2.84(2H, t, J=6.9 Hz) | 1.75-1.88(2H, m) 1.6-1.73(2H, m) 1.3-1.5(8H, m) 0.94(3H, t, J=6.8 Hz) 0.92(3H, t, J=7.1 Hz) | 412 [M ⁺ H ⁺](100) 276(40) | FAB+ |

表 8-1

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|-------|-----|---------------|--|---|---|---|
| 2-106 | | 102.2~103.5°C | CDCl ₃ , 300MHz 7.25(1H, s) 7.07(2H, d, J=8.4 Hz) 7.07(1H, d, J=8.4 Hz) 6.78(2H, d, J=8.4 Hz) 6.46(1H, d, J=8.4 Hz) 5.98(1H, b1) 5.31(1H, bs) 4.53(1H, bs) 4.01(2H, t, J=6.6 Hz) 3.63(2H, q, J=6.6 Hz) 3.14(2H, t, J=7.1 Hz) 2.82(2H, t, J=6.8 Hz) | 1.75-1.85(2H, m) 1.58-1.7(2H, m) 1.3-1.5(8H, m) 0.85-0.97(6H, m) | FAB+ 413 [M ⁺ H] ⁺ (70) 276(100) | C ₂₂ H ₂₅ NO ₄ 理論値 C: 71.91% H: 6.86% N: 3.81% 分析値 C: 71.00% H: 6.92% N: 3.54% |
| 2-107 | | 淡黄色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.64 (1H, d, J=2.2 Hz) 7.42 (1H, d, J=1.5 Hz) 7.26 (1H, d, J=1.5 Hz) 7.05-7.08 (2H, m) 6.80-6.83 (2H, m) 6.73-6.74 (1H, d, J=2.2 Hz) 6.52 (1H, brs) 6.29 (1H, brt) 4.16 (2H, t, J=6.8 Hz) 3.68 (2H, q, J=6.8Hz) 2.85 (2H, t, J=6.8 Hz) | 1.82-2.05 (2H, m) 1.35-1.51 (4H, m) 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz) 1.341 1.203 | FAB+ 368[M+H] ⁺ (100) 231(90) | C ₂₂ H ₂₅ NO ₄ 理論値 C: 71.91% H: 6.86% N: 3.81% 分析値 C: 71.00% H: 6.92% N: 3.54% |
| 2-108 | | 黄色油状 | DMSO-d6, 300MHz 8.40(1H, b1) 7.74(2H, d, J=8.3 Hz) 7.42(2H, d, J=8.3 Hz) 7.3-7.5(2H, m) 7.26(2H, s) 6.70(1H, d, J=9.0 Hz) 3.99(2H, t, J=6.2 Hz) 3.97(2H, t, J=6.2 Hz) 3.45(2H, q, J=6.6 Hz) 2.91(2H, t, J=7.1 Hz) 1.6-1.8(4H, m) | 0.91(3H, t, J=7.0 Hz) 0.90(3H, t, J=7.1 Hz). 1.628 1.505 1.268 1.161 | KBr 3399 2939 | C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₅ S 理論値 C: 63.00% H: 7.61% N: 5.88% 分析値 C: 63.23% H: 7.60% N: 5.80% |

表 8 2

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-------|-----|---------------|---|---|---|--|
| 2-109 | | 163.5~163.7°C | CDCl ₃ , 300MHz 7.58(1H, d, J=0.9 Hz) 7.43(1H, d, J=2.0 Hz) 7.29(1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz) 7.30(1H, bs) 6.85(1H, d, J=8.3 Hz) 4.0-4.1(4H, m) 3.71(2H, q, J=6.3 Hz) 2.90(2H, t, J=6.3 Hz) 1.7-1.9(4H, m) 1.3-1.5(8H, m) 0.93(3H, t, J=7.0 Hz) | 0.92(3H, t, J=7.1 Hz) 0.92(3H, t, J=7.1 Hz) 0.92(3H, t, J=7.1 Hz) | KBr 3201 388 [M ⁺ H ⁺](100) 2933 1632 1514 1268 1222 | FAB+ C ₂₁ H ₃₁ N ₂ O ₃ C: 68.20% H: 8.58% N: 10.84% 分析值 C: 68.23% H: 8.61% N: 10.66% |
| 2-110 | | 118.3~118.4°C | CDCl ₃ , 300MHz 8.17(2H, d, J=8.7 Hz) 7.40(2H, d, J=8.7 Hz) 7.35(1H, d, J=2.1 Hz) 7.13(1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz) 6.83(1H, d, J=8.4 Hz) 6.10(1H, bs) 4.03(2H, t, J=6.6 Hz) 4.02(2H, t, J=6.6 Hz) 3.72(2H, q, J=7.0 Hz) 3.05(2H, t, J=7.0 Hz) 1.8-1.9(4H, m) 1.3-1.5(8H, m) | 0.93(3H, t, J=7.1 Hz) 0.92(3H, t, J=7.1 Hz) 0.92(3H, t, J=7.1 Hz) | KBr 3497 443 [M ⁺ H ⁺](100) 3286 1750 1627 1522 | FAB+ C ₂₁ H ₃₁ N ₂ O ₅ C: 67.85% H: 7.74% N: 6.33% 分析值 C: 68.05% H: 7.87% N: 6.32% |
| 2-111 | | 105.8~106.4°C | CDCl ₃ , 300MHz 7.34(1H, d, J=2.1 Hz) 7.20(1H, d, J=8.7 Hz) 7.18(1H, d, J=8.7 Hz) 7.13(1H, dd, J=8.3, 2.1 Hz) 7.02(1H, d, J=8.7 Hz) 6.99(2H, d, J=8.6 Hz) 6.82(1H, d, J=8.3 Hz) 6.00(1H, bs) 4.02(2H, t, J=6.7 Hz) 4.01(2H, t, J=6.6 Hz) 3.66(2H, q, J=6.8 Hz) 2.99(2H, t, J=6.9 Hz) | 1.8-1.9(4H, m) 1.3-1.5(8H, m) 1.44-1.6(2H, m) 0.93(3H, t, J=7.1 Hz) 0.93(3H, t, J=7.1 Hz) | KBr 3279 416 [M ⁺ H ⁺](100) 2931 1628 1510 1227 | FAB+ C ₂₁ H ₃₁ FNO ₂ C: 70.73% H: 8.31% N: 3.30% 分析值 C: 70.70% H: 8.26% N: 3.26% |

表 8 3

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | $^1\text{IRcm}^{-1}$ | MS | 元素分析 |
|-------|-----|------------|--|--|----|------|
| 2-112 | | 132~133 °C | CDCl ₃ , 300MHz 7.30~7.45 (6H, m) 7.18 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz) 6.84 (1H, d, J=8.4 Hz) 6.78~6.81 (2H, m) 5.99 (1H, brt) 5.32 (1H, s) 5.15 (2H, s) 3.90 (3H, s) 3.63 (2H, q, J=6.6 Hz) 2.83 (2H, t, J=6.6 Hz) | FAB+ 378 [M+H+] (27) 154(100) | | |
| 2-113 | | | | | | |
| 2-114 | | | | | | |

表 8-4

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR} (\delta) \text{ ppm}$ | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|-------|-----|-----------|---|--------------------|---|------|
| 2-115 | | 114~116°C | CDCl ₃ , 300MHz 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz) 7.06-7.12 (3H, m) 6.78-6.84 (3H, m) 6.00-6.10 (2H, m) 5.60 (1H, s) 5.26-5.44 (2H, m) 4.60-4.63 (3H, m) 4.02 (2H, t, J=6.8 Hz) 3.65 (2H, q, J=6.8 Hz) 2.84 (2H, t, J=6.8 Hz) 1.79-1.88 (2H, m) 1.30-1.50 (4H, m) | | FAB+ 384[M+H ⁺] (100) 263(29) 247(62) | |
| 2-116 | | 139~139°C | CDCl ₃ , 300MHz 7.34 (1H, d, J=2.0 Hz) 7.16 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz) 7.05-7.08 (2H, m) 6.79-6.84 (3H, m) 5.97-6.09 (3H, m) 5.24-5.43 (2H, m) 4.57-4.60 (2H, m) 4.02 (2H, t, J=6.7 Hz) 3.64 (2H, q, J=6.7 Hz) 2.83 (2H, t, J=6.7 Hz) 1.78-1.87 (2H, m) | | FAB+ 384[M+H ⁺] (100) 263(31) 247(48) | |
| 2-117 | | | | | | |

表 8 5

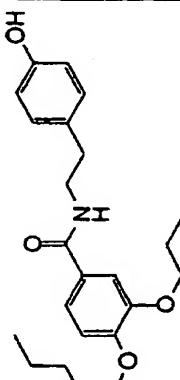
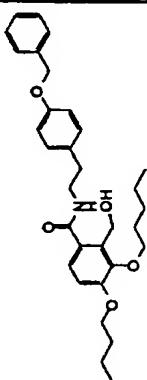
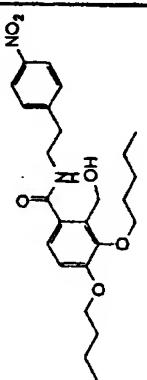
| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|-------|---|--------------------------|---|--|--|---|
| 2-118 |  | | CDCl ₃ , 300MHz 7.3-7.5(5H, m) 7.16(2H, d, J=8.5 Hz) 7.09(1H, d, J=8.5 Hz) 6.94(2H, d, J=8.5 Hz) 6.77(1H, d, J=8.5 Hz) 6.20(1H, m) 5.05(2H, s) 4.66(2H, d, J=6.9 Hz) 4.17(1H, t, J=6.9 Hz) 3.98(4H, t, J=6.7 Hz) 3.70(2H, q, J=6.2 Hz) 2.88(2H, t, J=6.2 Hz) | KBr 1.7-1.9(4H, m) 1.3-1.6(8H, m) 0.94(3H, t, J=7.0 Hz) 0.94(3H, t, J=7.0 Hz) 1.631 1.511 1.236 | FAB+ 3358 534 [M+H] ⁺ 1(20) 2953 516(100) | C ₁₉ H ₂₄ NO ₃ 理論値 C: 74.27% H: 8.12% N: 2.62% 分析値 C: 74.54% H: 8.15% N: 2.67% |
| 2-119 |  | 121.2~121.6°C 無色鱗べり状晶 | CDCl ₃ , 300MHz 8.17(2H, d, J=8.7 Hz) 7.41(2H, d, J=8.7 Hz), 7.14(1H, d, J=8.5 Hz), 6.80(1H, d, J=8.5 Hz), 6.53(1H, br) 4.64(2H, s) 4.00(1H, bs) | KBr 1.3-1.5(8H, m) 0.94(3H, t, J=7.1 Hz) 0.93(3H, t, J=7.2 Hz) | FAB+ 3281 473 [M+H] ⁺ 1(10), 2958 455(100) | C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₆ 理論値 C: 66.08% H: 7.68% N: 5.93% 分析値 C: 66.38% H: 7.73% N: 5.88% |
| 2-120 |  | 117.7~118.7°C 黄色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 8.17(2H, d, J=8.7 Hz) 7.41(2H, d, J=8.7 Hz), 7.14(1H, d, J=8.5 Hz), 6.80(1H, d, J=8.5 Hz), 6.53(1H, br) 4.64(2H, s) 3.98(2H, t, J=6.3 Hz), 3.98(2H, t, J=6.7 Hz), 3.73(2H, q, J=6.9 Hz) 3.06(2H, t, J=6.9 Hz) | KBr 1.348 1.522 1.628 1.522 1.348 | FAB+ 3281 473 [M+H] ⁺ 1(10), 2958 455(100) | C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₆ 理論値 C: 66.08% H: 7.68% N: 5.93% 分析値 C: 66.38% H: 7.73% N: 5.88% |

表 8 6

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-------|-----|------------------------|--|--|---|--|
| 2-121 | | 128.4~128.8 °C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.60(1H, s) 7.48(1H, bs) 7.33(1H, d, J=8.5 Hz) 7.33(1H, s) 6.90(1H, s) 6.88(1H, d, J=8.5 Hz) 4.77(2H, s) 4.70(1H, bs) 4.05(2H, t, J=6.6 Hz) 4.05(2H, t, J=6.6 Hz) 3.75(2H, q, J=6.0 Hz) 2.96(2H, t, J=6.0 Hz) | 1.8-2.0(4H, m) 1.4-1.6(8H, m) 1.00(3H, t, J=7.1 Hz) 0.99(3H, t, J=7.0 Hz) | KBr 3205 2932 [M ⁺ H] ⁺ (30) 400(100) 1618 1569 1276 | $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ 理論値 C: 66.16% H: 8.45% N: 10.06 % 分析値 C: 66.36% H: 8.52% N: 9.81% |
| 2-122 | | 133~134 °C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.34(1H, d, J=1.8 Hz) 7.12(1H, dd, J=8.2, 1.8 Hz) 7.07-7.10(2H, m) 6.77-6.84(3H, m) 6.05(1H, m) 5.40(1H, s) 4.02(4H, t, J=6.6 Hz) 3.65(2H, q, J=6.7 Hz) 2.85(2H, t, J=6.7 Hz) 1.75-1.85(4H, m) 1.44-1.59(4H, m) | 0.95-1.00(6H, m) | FAB+ 386[M+H] ⁺ (100) | |
| 2-123 | | 124~125 °C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.34(1H, d, J=2.2 Hz) 7.07-7.26(3H, m) 6.78-6.83(3H, m) 6.06(1H, t, J=6.6 Hz) 5.53(1H, s) 4.01(4H, t, J=6.6 Hz) 3.65(2H, q, J=6.6 Hz) 2.84(2H, t, J=6.6 Hz) 1.74-1.88(4H, m) 1.22-1.52(16H, m) 0.89(6H, t, J=7.0 Hz) | | FAB+ 470[M+H] ⁺ (100) | |

表 8 7

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|-------|-----|------------------------------------|--|--|--|------|
| 2-124 | | 215.1~215.7°C 無色結晶 ^H | DMSO-d ₆ , 300MHz 9.12(1H, s) 8.09(1H, b) 7.35(1H, d, J=8.4 Hz) 7.24(1H, d, J=1.5 Hz) 7.0(2H, d, J=8.1 Hz) 6.65(2H, d, J=8.1 Hz) 6.43(1H, d, J=8.4 Hz) 5.34(1H, q, J=2.7 Hz) 3.96(2H, t, J=6.6 Hz) 3.34(2H, q, J=7.8 Hz) 2.74(3H, d, J=2.7 Hz) 2.67(2H, t, J=7.5 Hz) | 1.7-1.8(2H, m) 1.25-1.5(4H, m) 0.90(3H, t, J=7.1 Hz), | FAB+ 357 [M'+H ⁺] (70) 220(100) | |
| 2-125 | | 85.3~86.3°C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.14(1H, d, J=1.8 Hz) 7.08(2H, d, J=8.4 Hz) 7.06(1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz) 6.78(2H, d, J=8.4 Hz) 6.56(1H, d, J=7.8 Hz) 6.03(1H, b) 3.65(2H, q, J=6.6 Hz) 3.11(2H, t, J=6.8 Hz) 3.10(2H, t, J=6.8 Hz) 1.6-1.8(4H, m) 1.3-1.5(8H, m) 0.93(6H, t, J=7.1 Hz) | 4.12 [M'+H ⁺] (40) 185(100) | FAB+ 412 [M'+H ⁺] (40) 185(100) | |
| 2-126 | | 109.4~110.4°C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 7.33(1H, d, J=2.4 Hz) 7.16(1H, dd, J=8.4 Hz) 7.09(2H, d, J=8.4 Hz) 6.75-6.82(3H, m) 6.04(1H, b) 5.49(1H, bs) 4.00(2H, t, J=6.6 Hz) 3.65(2H, q, J=6.6 Hz) 3.04(2H, t, J=7.8 Hz) 2.84(2H, t, J=6.9 Hz) 2.80(3H, s) 1.8-1.95(2H, m) | 1.2-1.65(8H, m) 0.93(3H, t, J=7.5 Hz) 0.88(3H, t, J=7.5 Hz), | FAB+ 427 [M'+H ⁺] (100) 369(50) | |

表 88

| 实例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm CDCl ₃ , 300MHz | ^1H NMR (δ) ppm CDCl ₃ , 300MHz | IRcm ⁻¹ | MS FAB+ [M ⁺ H ⁺] (50) 185(100) | 元素分析 |
|-------|-----|---------------|--|---|--------------------|---|------|
| 2-127 | | 138.5~139.5°C | 7.29(1H, d, J=1.8 Hz) 7.08(2H, d, J=8.5 Hz) 7.0(1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz) 6.79(2H, d, J=8.5 Hz) 6.61(1H, d, J=8.1 Hz) 6.0(1H, br) 5.4(1H, bs) 4.09(2H, bs) | 1.3-1.5(4H, m) 0.93(3H, t, J=7.1 Hz) | | 343 [M ⁺ H ⁺] (50) 185(100) | |
| 2-128 | | 124.1~124.9°C | 7.63(1H, d, J=2.1 Hz) 7.43(1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz) 7.1(2H, d, J=8.4 Hz) 6.8(1H, d, J=8.4 Hz) 6.79(2H, d, J=8.4 Hz) 6.04(1H, br) 5.25(1H, s) 3.92(3H, s) | 1.25-1.5(4H, m) 0.9(3H, t, J=7.2 Hz) | | 374 [M ⁺ H ⁺] (100) 237(80) | |
| 2-129 | | 116.3~116.9°C | 7.62(1H, d, J=2.4 Hz) 7.41(1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz) 7.09(2H, d, J=8.4 Hz) 6.8(2H, d, J=8.4 Hz) 6.78(1H, d, J=8.7 Hz) 6.02(1H, br) 5.16(1H, s) 4.04(2H, t, J=6.6 Hz) 3.66(2H, q, J=6.5 Hz) 2.9(2H, t, J=7.4 Hz) 2.85(2H, t, J=7.4 Hz) 1.8-1.9(2H, m) | 1.6-1.75(2H, m) 1.3-1.5(8H, m) 0.94(3H, t, J=6.9 Hz) 0.90(3H, t, J=7.2 Hz) | | 430 [M ⁺ H ⁺] (100) 309(80) | |

表 8 9

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm $^{-1}$ | MS | 元素分析 |
|-------|-----|----------------------------|---|---|---|--|
| 2-130 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.35(1H, d, J=2.2 Hz) 7.16(1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz) 7.17(1H, dd, J=5.1, 1.0 Hz) 6.95(1H, dd, J=5.1, 3.5 Hz) 6.85(1H, dd, J=3.5, 1.0 Hz) 6.15(1H, bs) 4.02(2H, t, J=6.7 Hz) 4.01(2H, t, J=6.6 Hz) 3.74(2H, q, J=6.5 Hz) 3.14(2H, t, J=6.5 Hz) 1.8-1.9(4H, m) 1.3-1.5(8H, m) | 0.92(3H, t, J=7.0 Hz) 0.92(3H, t, J=7.0 Hz) | | |
| 2-131 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.95(1H, s) 7.33(1H, d, J=2.1 Hz) 7.22(1H, d, J=8.7 Hz) 7.14(1H, dd, J=8.3, 2.1 Hz) 7.0-7.1(2H, m) 6.8(1H, dd, J=8.7, 2.5 Hz) 6.79(1H, d, J=6.8 Hz) 6.22(1H, bs) 5.50(1H, bs) 3.99(2H, t, J=6.6 Hz) 3.96(2H, t, J=6.3 Hz) 3.71(2H, q, J=6.5 Hz) | 2.97(2H, t, J=6.5 Hz) 1.7-1.9(4H, m) 1.3-1.5(8H, m) 0.92(3H, t, J=6.9 Hz) 0.91(3H, t, J=7.0 Hz) | FAB+ 453 (M+H $^+$)(30) 139(100) 277(80) | |
| 2-132 | | CDCl ₃ , 300MHz | 7.34(1H, d, J=2.1 Hz) 7.13(1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz) 7.06(2H, d, J=8.5 Hz) 6.81(1H, d, J=8.4 Hz) 6.59(2H, d, J=8.5 Hz) 6.00(1H, b) | 1.7-1.9(4H, m) 1.3-1.5(8H, m) 0.93(3H, t, J=7.1 Hz) 0.93(3H, t, J=7.1 Hz) | KBr 2956 (M+H $^+$)(50), 277(100). C; 73.20% H; 8.96% N; 6.57% | C26H38N2O3 分析値 C; 73.28% H; 9.37% N; 6.55% |

表 90

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-------|-----|---------------|---|---|---|---|
| 2-133 | | 118.5~118.7°C | CDCl ₃ , 300MHz 7.34 (1H, d, J =2.1 Hz) 7.14 (1H, dd, J =8.4, 2.1 Hz) 7.11 (2H, d, J =8.7 Hz) 6.82 (1H, d, J =8.4 Hz) 6.71 (2H, d, J =8.7 Hz) 6.00 (1H, b) | 1.3-1.5 (8H, m) 0.93 (3H, t, J =7.1 Hz) 0.93 (3H, t, J =7.1 Hz) | KBr 3302 2956 [M ⁺ H ⁺] (50), 277 (100), 1630 1511 1269 1226 | FAB+ 441 [M ⁺ H ⁺] (50), 277 (100), 1630 1511 1269 1226 |
| 2-134 | | 135.2~136.2°C | CDCl ₃ , 300MHz 8.40 (1H, d, J =8.4 Hz) 7.90 (1H, s) 7.44 (1H, d, J =1.8 Hz) 6.80 (2H, d, J =8.1 Hz) 7.1 (2H, d, J =8.1) 7.07 (1H, d, J =8.4 Hz) 6.12 (1H, b) | 1.64-1.9 (4H, m) 1.35-1.5 (6H, m) 0.96 (3H, t, J =7.4 Hz) 0.95 (3H, t, J =6.9 Hz) | FAB+ 427 [M ⁺ H ⁺] (100), 290 (65) | [M ⁺ H ⁺] (100), 290 (65) |
| 2-135 | | 130.5~131.3°C | CDCl ₃ , 300MHz 7.38 (1H, d, J =1.7 Hz) 7.34 (1H, d, J =8.2 Hz) 7.09 (2H, d, J =8.3 Hz) 6.78 (2H, d, J =8.3 Hz) 6.05 (1H, b) | 0.94 (3H, t, J =7.1 Hz) 7.02 (1H, dd, J =2.1, 8.2 Hz) 6.78 (2H, d, J =8.3 Hz) 6.05 (1H, b) | FAB+ 362 [M ⁺ H ⁺] (60), 225 (30) | [M ⁺ H ⁺] (60), 225 (30) |

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | $^1\text{IRcm}^{-1}$ | MS | 元素分析 |
|-------|-----|----------------|--|---|--|------|
| 2-136 | | 177.9~178.2 °C | CDCl ₃ , 300MHz 9.62(1H, bs) 9.15(1H, s) 8.43(1H, bs) 8.37(1H, bs) 8.24(1H, d, J=8.4 Hz) 7.45(1H, bs) 7.40(1H, d, J=8.4 Hz) 7.01(2H, d, J=8.1 Hz) 6.67(2H, d, J=8.1 Hz) 4.07(2H, t, J=6.6 Hz) 3.38(2H, q, J=8.1 Hz) 2.70(2H, t, J=7.1 Hz) | 1.7-1.9(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.91(3H, t, J=6.9 Hz) | FAB+ 371 [M ⁺ H ⁺] (30) 238(20) | |
| 2-137 | | 179.0~179.8 °C | DMSO-d ₆ , 300MHz 9.39(1H, bs) 9.33(1H, bs) 9.13(1H, bs) 8.45(1H, bs) 7.91(1H, bs) 7.67(1H, d, J=8.4 Hz) 7.59(1H, d, J=8.4 Hz) 7.0(2H, d, J=8.7 Hz) 6.67(2H, d, J=8.7 Hz) 3.38(2H, bs) 2.69(2H, t, J=7.4 Hz) 2.34(4H, t, J=7.4 Hz) | 1.5-1.65(4H, m) 1.28-1.42(4H, m) 0.90(3H, t, J=7.4 Hz) 0.89(3H, t, J=7.4 Hz) | FAB+ 440 [M ⁺ H ⁺] (50) 356(70) | |
| 2-138 | | 126.9~127.6 °C | CDCl ₃ , 300MHz 8.66(1H, s) 7.77(1H, bs) 7.69(1H, dd, J=2.2, 8.5 Hz) 7.08(2H, d, J=8.4 Hz) 6.92(1H, d, J=8.5 Hz) 7.68(2H, d, J=8.4 Hz) 6.37(1H, bs) 5.55(1H, s) 3.93(3H, s) 3.61(2H, q, J=6.7 Hz) 2.83(2H, t, J=7.1 Hz) 2.42(2H, t, J=7.5 Hz) | 1.68-1.8(2H, m) 1.33-1.5(2H, m) 0.96(3H, t, J=7.3 Hz) | FAB+ 371 [M ⁺ H ⁺] (60) 234(100) | |

表 9 2

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-------|-----|--|--|--|---|--|
| 2-139 | | CDCl ₃ , 300MHz 164.1~164.8 °C 無色結晶 | 8.64(1H, d, J =2.1 Hz) 7.80(1H, bs) 7.67(1H, dd, J =2.4, 9.0 Hz) 7.09(2H, d, J =8.4 Hz) 6.91(1H, d, J =9.0 Hz) 6.78(2H, d, J =8.4 Hz) 6.36(1H, bs) 5.59(1H, bs) 4.08(2H, t, J =6.6 Hz) 3.61(2H, q, J =6.7 Hz) 2.83(2H, t, J =6.9 Hz) 2.42(2H, t, J =7.5 Hz) | 1.68-1.92(4H, m) 1.35-1.52(6H, m) 0.97(3H, t, J =7.1 Hz) 0.95(3H, t, J =6.9 Hz) | FAB+ 427 [M ⁺ H] ⁺ (40) 195(100) | |
| 2-140 | | CDCl ₃ , 300MHz 130.3~131.4 °C 無色結晶 | 7.26(1H, d, J =1.8 Hz) 7.05-7.15(4H, m) 6.80(2H, d, J =8.4 Hz) 6.05(1H, bs) 4.81(1H, s) 4.06(2H, t, J =6.6 Hz) 3.66(2H, q, 6.6 Hz) 2.89(2H, t, J =7.4 Hz) 2.86(2H, t, J =6.8 Hz) 1.63-1.8(4H, m) 1.3-1.55(8H, m) 0.94(3H, t, J =6.9 Hz) | 0.90(3H, t, J =7.2 Hz) | FAB+ 430 [M ⁺ H] ⁺ (100) 293(50) | |
| 2-141 | | DMSO- δ , 300MHz 167.0~167.9 °C 淡赤色結晶 | 8.36 (1H, t, J = 5.4 Hz) 7.41 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz) 7.40 (1H, d, J = 2.1 Hz) 7.00 (2H, d, J = 8.4 Hz) 6.98 (1H, d, J = 8.4 Hz) 6.66 (2H, d, J = 8.4 Hz) 4.02 (2H, t, J = 6.6 Hz) 3.78 (3H, s) 3.37 (2H, q, J = 6.6 Hz) 2.69 (2H, t, J = 6.6 Hz) 2.58 (2H, t, J = 6.6 Hz) 2.26 (3H, s) | 1.84 (2H, qui, J = 6.6 Hz) | KBr 3325 1510 FAB+ 359(M+H) ⁺ (100). | C20H25NOS 理価 C: 66.83% H: 7.01% N: 3.89% 分析値 C: 66.68% H: 7.10% N: 3.80% |

表 9 3

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-------|-----|---|--|---|--|---|
| 2-142 | | DMSO-d6, 300MHz 169.0~170.0°C | 8.36 (1H, t, $J=5.4$ Hz) 7.41 (1H, dd, $J=8.4, 2.1$ Hz) 7.40 (1H, d, $J=2.1$ Hz) 7.00 (2H, d, $J=8.4$ Hz) 6.98 (1H, d, $J=8.4$ Hz) 6.66 (2H, d, $J=8.4$ Hz) 4.02 (2H, t, $J=6.6$ Hz) 3.78 (3H, s) 3.37 (2H, q, $J=6.6$ Hz) 2.69 (2H, t, $J=6.6$ Hz) 2.58 (2H, t, $J=6.6$ Hz) 2.26 (3H, s) | 1.84 (2H, qui, $J=6.6$ Hz) 359(M+H ⁺) (100), 1516 | KBr 1635 3500 | C22H26N2O4 C: 67.01% H: 7.31% N: 7.81% 分析値 C: 62.45% H: 6.99% N: 7.23% |
| 2-143 | | CDCl ₃ , 300MHz 139.1~140.1°C | 7.62 (1H, d, $J=2.2$ Hz) 7.42 (1H, dd, $J=2.3, 8.5$ Hz) 7.01 (2H, d, $J=8.3$ Hz) 6.79 (1H, d, $J=8.5$ Hz) 6.64 (2H, d, $J=8.3$ Hz) 5.98 (1H, br) 3.91 (1H, s) 3.63 (2H, q, $J=6.4$ Hz) 3.62 (2H, bs) 2.90 (2H, t, $J=7.4$ Hz) 2.86 (2H, t, $J=6.8$ Hz) 1.55-1.7 (2H, m) | 1.25-1.48 (4H, m) 0.89 (3H, t, $J=7.1$ Hz) (M ⁺ H ⁺) (30) 237 (50) | FAB+ 373 | |
| 2-144 | | CDCl ₃ , 300MHz 106.9~107.9°C | 8.19 (2H, d, $J=9.0$ Hz) 8.65 (1H, d, $J=2.1$ Hz) 7.44 (1H, dd, $J=2.1, 8.4$ Hz) 7.41 (2H, d, $J=9.0$ Hz) 6.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz) 6.05 (1H, b) | 0.90 (3H, t, $J=7.1$ Hz) 7.44 (2H, q, $J=6.6$ Hz) 3.07 (2H, t, $J=6.9$ Hz) 2.92 (2H, t, $J=7.5$ Hz) 1.6-1.75 (2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) | FAB+ 403 (M ⁺ H ⁺) (30) 307 (20) | |

表 9 4

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | IRcm^{-1} | MS | 元素分析 |
|-------|-----|---------------|---|--|----|------|
| 2-145 | | 132.2~132.6°C | CDCl ₃ , 300MHz 7.75(1H, d, J=2.1 Hz) 7.60(1H, s) 7.59(1H, d, J=8.4 Hz) 7.38(1H, bs) 6.87(1H, s) 6.84(1H, d, J=8.4 Hz) 3.93(3H, s) 3.73(2H, q, J=6.0 Hz) 2.86-3.0(4H, m) 1.63-1.75(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.89(3H, t, J=7.2 Hz) | FAB+ 348 [M'+H ⁺] (80) 237(30) | | |
| 2-146 | | 106.4~107.2°C | CDCl ₃ , 300MHz 8.19(2H, d, J=9.0 Hz) 7.64(1H, d, J=2.4 Hz) 7.42(1H, dd, J=2.7, 8.7 Hz) 7.41(2H, d, J=9.0 Hz) 6.80(1H, d, J=8.7 Hz) 6.04(1H, bs) 4.06(2H, t, J=6.5 Hz) 3.73(2H, q, J=6.6 Hz) 3.06(2H, t, J=6.9 Hz) 2.91(2H, t, J=7.4 Hz) 1.82-1.92(2H, m) 1.63-1.73(2H, m) | FAB+ 459 [M'+H ⁺] (90) 293(40) | | |
| 2-147 | | 133.2~134.1°C | CDCl ₃ , 300MHz 7.72(1H, d, J=2.2 Hz) 7.59(1H, s) 7.55(1H, dd, J=2.2, 8.5 Hz) 7.31(1H, bs) 6.83(1H, s) 6.80(1H, d, J=8.5 Hz) 4.04(2H, t, J=6.6 Hz) 3.71(2H, q, J=5.9 Hz) 2.92(2H, t, J=7.3 Hz) 2.90(2H, t, J=6.5 Hz) 1.78-1.88(2H, m) 1.62-1.73(2H, m) | FAB+ 404 [M'+H ⁺] (100) 293(40) | | |

表 9 5

| 実施例 | 構造式 | 融点 | 1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-------|-----|------------------|---|---|--|------|
| 2-148 | | | CDCl ₃ , 300MHz 0.95 (3H, t, J=7.00 Hz) 1.30 - 1.50 (4H, m) 1.79 (2H, q, J=7.12 Hz) 2.38 (2H, t, J=7.61 Hz) 2.84 (2H, t, J=7.67 Hz) 3.24 (3H, s) 3.92 (2H, t, J=6.59 Hz) 5.66 (1H, s) 6.58 - 6.63 (2H, m) 6.72 (2H, d, J=8.34 Hz) 6.85 (1H, dd, J=2.21, 8.41 Hz) | FAB+ 342[M+H ⁺] (100) 2933 (13) | | |
| 2-149 | | アモルファス 84.2°C | CDCl ₃ , 300MHz 0.92 (3H, t, J=7.5 Hz) 1.32 - 1.45 (4H, m) 1.76 (2H, q, J=7.5 Hz) 2.60 (2H, t, J=7.5 Hz) 2.96 (2H, t, J=7.5 Hz) 3.92 (2H, t, J=6.0 Hz) 5.42 (1H, br) 6.65 (1H, d, J=6.0 Hz) 6.75 (2H, d, J=6.0 Hz) 6.85 (1H, d, J=6.0 Hz) 7.07 (2H, d, J=6.0 Hz) 7.13-7.26 (1H, m) | FAB+ 328[M+H ⁺] (100) 2935 (13) 2867 (13) 1654 (12) 1620 (12) 1597 (12) | C ₂₀ H ₂₅ NO ₃ | |
| 2-150 | | 無色結晶 83.9~ | CDCl ₃ , 300MHz 0.92 (3H, t, J=7.5 Hz) 1.32 - 1.45 (4H, m) 1.76 (2H, q, J=7.5 Hz) 2.60 (2H, t, J=7.5 Hz) 2.96 (2H, t, J=7.5 Hz) 3.92 (2H, t, J=6.0 Hz) 5.42 (1H, br) 6.65 (1H, d, J=6.0 Hz) 6.75 (2H, d, J=6.0 Hz) 6.85 (1H, d, J=6.0 Hz) 7.07 (2H, d, J=6.0 Hz) 7.13-7.26 (1H, m) | FAB+ 3092 (100) 2935 (13) 2867 (13) 1654 (12) 1620 (12) 1597 (12) | 理論値 C: 73.37% H: 7.70% N: 4.28% 分析値 C: 73.22% H: 7.94% N: 4.30% | |

表 9 6

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-------|-----|-----------------------|---|--|--|---|
| 2-151 | | 100.2~100.6°C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 0.92 (3H, t, J=7.08 Hz) 1.30 - 1.50 (4H, m) 1.75-1.88 (2H, m) 2.35 (2H, t, J=7.61 Hz) 2.81 (2H, t, J=7.67 Hz) 3.21 (2H, s) 3.86 (3H, s) 3.92 (2H, t, J= 6.83 Hz) 6.33 (1H, br) 6.52-6.56 (2H, m) 6.72 (2H, d, J=8.46 Hz) 6.80 (1H, d, J= 8.34 Hz) | 3272 2933 2870 1630 1593 1514 | FAB+ 326(M+H+) (100) 284(47) 180(29) | C ₂₀ H ₂₃ NO ₃ 理論値 C: 73.82% H: 7.12% N: 4.30% 分析値 C: 73.16% H: 7.28% N: 4.53% |
| 2-152 | | 121.6~121.9°C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 0.93 (3H, t, J=7.02 Hz) 1.27-1.48 (4H, m) 1.78 (2H, q, J=7.17 Hz) 3.97 (2H, t, J=6.59 Hz) 5.43 (1H, s) 6.39 (1H, d, J=15.43Hz) 6.68 (1H, dd, J=1.90, 7.81 Hz) 6.85 (2H, d, J= 8.61 Hz) 6.96-7.04 (1H, m) 7.18-7.26 (2H, m) 7.41-7.45 (3H, m) | 3302 2954 1661 1603 1544 | FAB+ 326(M+H+) (100) 284(47) 180(29) | C ₂₀ H ₂₃ NO ₃ 理論値 C: 73.16% H: 7.12% N: 4.30% 分析値 C: 73.16% H: 7.28% N: 4.53% |
| 2-153 | | 121.6~121.9°C 無色結晶 | CDCl ₃ , 300MHz 0.91 (3H, t, J=7.3 Hz) 1.34-1.47 (4H, m) 1.79 (2H, q, J=7.0 Hz) 3.39 (3H, s) 3.96 (2H, t, J=6.5 Hz) 6.26 (1H, d, J=15.5 Hz) 6.36 (1H, br) 6.76-6.80 (4H, m) 6.89 (1H, d, J=8.5 Hz) 7.21 (2H, d, J=8.0 Hz) 7.31 (1H, t, J=6.3 Hz) 7.61 (1H, d, J=15.5 Hz) | 3168 2935 2871 1644 1581 | FAB+ 340(M+H+) (100) 233(34) 193(17) | C ₂₁ H ₂₅ NO ₃ 理論値 C: 74.31% H: 7.17% N: 4.13% 分析値 C: 74.54% H: 7.54% N: 6.82% |

9 7

| 実施例 | 構造式 | 融点 | 1H NMR (δ) ppm | IRcm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-------|-----|--|---|---|------|---|
| 2-154 | | DMSO-d6,300MHz 177.7~178.0°C | 0.89 (3H, t, J=7.5 Hz) 1.25-1.44 (4H, m) 1.72 (2H, q, J=6.0 Hz) 3.71 (3H, s) 3.90 (2H, t, J=7.5 Hz) 6.55 (1H, d, J=18.0 Hz) 6.81 (2H, d, J=6.0 Hz) 6.89 (1H, d, J=6.0 Hz) 7.16 (1H, d, J=6.0 Hz) 7.28-7.50 (4H, m) 9.88 (1H, s) 9.90 (1H, s) | 3392 356 2956 [M+H+] (58) 1654 314(100) 1605 209(69) 1584 1510 | FAB+ | C ₂₁ H ₂₅ NO ₄ 理論値 C: 70.96% H: 7.09% N: 3.94% 分析値 C: 70.54% H: 7.04% N: 4.18% |
| 2-155 | | CDCl ₃ ,300MHz 169.1~169.4°C | 0.89 (3H, t, J=7.5 Hz) 1.28-1.46 (4H, m) 1.81 (2H, q, J=5.3 Hz) 3.37 (3H, s) 3.91 (3H, s) 3.97 (2H, t, J=7.5 Hz) 6.23 (1H, d, J=15.0 Hz) 6.73-6.90 (5H, m) 7.19 (2H, d, J=9.0 Hz) 7.60 (1H, d, J=15.0 Hz) 7.74 (1H, s) | 3074 370 2933 [M+H+] (74) 1642 223(46) 1509 147(100) 1578 | FAB+ | C ₂₂ H ₂₇ NO ₄ 理論値 C: 71.52% H: 7.37% N: 3.79% 分析値 C: 71.32% H: 7.38% N: 3.70% |
| 2-156 | | CDCl ₃ ,300MHz 152.7~152.9°C | 0.92 (3H, t, J=7.07 Hz) 1.31-1.42 (4H, m) 1.71 (2H, q, J=6.89 Hz) 3.46, (3H, s) 3.82 (2H, t, J=6.60 Hz) 6.53-6.75 (5H, m) 7.11-7.17 (3H, m) 7.45 (1H, s) | 3127 314[M+H+] (100) 2937 (100) 1575 220(10) 1518 193(27) | FAB+ | C ₂₃ H ₂₉ NO ₄ 理論値 C: 72.82% H: 7.40% N: 4.34% 分析値 C: 72.15% H: 7.40% N: 4.44% |

表 9-8

| 実施例 | 構造式 | 融点 | $^1\text{H NMR}$ (δ) ppm | $^{13}\text{C NMR}$ (δ) ppm | MS | 元素分析 |
|-------|-----|---------------|---|--|---|---|
| 2-157 | | 125.8~126.1°C | 0.91 (3H, t, J=7.5 Hz) 1.27-1.44 (4H, m) 1.82 (2H, q, J=7.5 Hz) 2.59 (2H, d, J=7.5 Hz) 2.97 (2H, d, J=7.5 Hz) 3.82 (3H, s) 3.98 (2H, t, J=7.5 Hz) 5.28 (1H, s) 6.73-6.78 (4H, m) 6.97 (1H, br) 7.08 (2H, d, J=7.5 Hz) 7.23 (1H, br) | 3406 3240 3145 3085 2930 2865 1649 1613 1553 1512 | FAB+ [M+H+] (83) [M+H+] (100) [M+H+] (13) [M+H+] (23) | C ₂₁ H ₂₇ NO ₄ 理論値 C: 70.56% H: 7.61% N: 3.92% 分析値 C: 70.57% H: 7.88% N: 3.96% |
| 2-158 | | 137.7~138.0°C | 0.90 (3H, t, J=7.0 Hz) 1.30-1.43 (4H, m) 1.73 (2H, q, J=6.9 Hz) 3.73 (3H, s) 3.91 (2H, t, J=6.5 Hz) 6.84 (2H, d, J=7.5 Hz) 6.89 (1H, d, J=9.0 Hz) 7.29 (1H, d, J=9.0 Hz) 7.44 (1H, br) 7.83 (2H, d, J=7.5 Hz) 9.80 (1H, br) 10.05 (1H, br) | 3314 3123 2957 2868 1643 1608 1585 1550 1514 | FAB+ [M+H+] (80) [M+H+] (100) [M+H+] (17) [M+H+] (36) | C ₁₉ H ₂₃ NO ₄ 理論値 C: 69.28% H: 7.04% N: 4.25% 分析値 C: 69.03% H: 7.14% N: 5.56% |
| 2-159 | | 138.7~138.9°C | 0.91 (3H, t, J=7.0 Hz) 1.34-1.40 (4H, m) 1.67-1.74 (2H, m) 3.44 (3H, s) 3.78-3.95 (5H, m) 6.52-6.72 (5H, m) 7.13-7.16 (3H, m) | 3154 2933 1615 1589 1571 1507 | FAB+ [M+H+] (100) [M+H+] (99) [M+H+] (35) | C ₂₀ H ₂₅ NO ₄ 理論値 C: 69.95% H: 7.34% N: 4.08% 分析値 C: 69.09% H: 7.42% N: 5.73% |

表 9 9

| 実施例 | 構造式 | 融点 | ^1H NMR (δ) ppm | $^1\text{R}\text{cm}^{-1}$ | MS | 元素分析 |
|-------|-----|---|--|---|---|--|
| 2-160 | | CDCl ₃ , 300MHz 257.1~ 258.2°C | 6.7-6.9 (7H, m) 4.70 (1H, bs) 3.94 (2H, t, J=6.8 Hz) 3.9-4.0 (2H, m) 3.80 (3H, s) 3.6-3.7 (2H, m) 3.4-3.5 (1H, m) 3.0-3.1 (2H, bs) 2.6-2.9 (2H, m) 1.7-1.8 (2H, m) 1.2-1.5 (4H, m) 0.88 (3H, t, J=7.0 Hz) | Neat FAB+ 3288 374 [M+H ⁺] (30) 2936 1515 330(100) 1264 | C ₁₈ H ₂₁ NO ₃ | 理論値 C: 72.22% H: 7.07% N: 4.68% 分析値 C: 72.17% H: 7.15% N: 4.67% |
| 2-161 | | CDCl ₃ , 300MHz 101.6~ 101.8°C | 0.98 (3H, t, J=6.98 Hz) 1.38-1.52 (4H, m) 1.83 (2H, q, J=6.68 Hz) 4.01 (2H, t, J=6.51 Hz) 6.75 (1H, dd, J=2.21, 8.09 Hz) 6.93 (2H, d, J=8.61 Hz) 7.12 (1H, d, J=7.70 Hz) 7.28 (1H, t, J=8.04 Hz) 7.41-7.73 (2H, m) 7.76 (1H, d, J=8.54 Hz) 7.97 (1H, br) | 3299 2938 2868 1640 1542 1508 | C ₁₈ H ₂₁ NO ₃ | 無色結晶 |

